

LIBRARY
1937
100-100

PALLE MENCK-THYGESEN

NOGLE VENTRIKELFUNKTIONS-
UNDERSØGELSER
PAA ENZYMATISK BASIS

NOGLE VENTRIKEL- FUNKTIONSUNDERSØGELSER PAA ENZYMATISK BASIS

(WITH AN ENGLISH SUMMARY)

PALLE MENCK-THYGESEN



NYT NORDISK FORLAG · ARNOLD BUSCK
KJØBENHAVN 1936

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 18. April 1936.

P. Flemming Møller.
h. a. dec.

FORORD

Nærværende Arbejde er udført paa *Universitetets biokemiske Institut*, hvor jeg gennem 3½ Aar har haft ideelle Arbejdsforhold.

Institutets Chef *Prof. Dr. phil. Richard Ege* bringer jeg herved min dybtføjte Tak for Tilskyndelse til Arbejdet, for uvurderlig Raadgivning med Tilrettelægning af det og for venlig Opmuntring og elskværdig Interesse under dets Udførelse.

Mine Medarbejdere paa Institutet beder jeg modtage min Tak for den Hjælp, de lejlighedsvis har ydet mig, ligeledes vil jeg bringe *Prof. Overlæge Dr. med. Carl Sonne* og *Prof. Overlæge Dr. med. Erik Warburg* min ærbødigste Tak for de mange Prøve-maaltider, der har været stillet til min Disposition fra Rigshospitalet; fremdeles takker jeg *Overlæge Dr. med. Stein* for Materiale fra De gamles By. Desuden takker jeg Frøken *Inger Rosendahl* for Hjælp med Korrekturlæsning.

Januar 1936.

PALLE MENCK-THYGESEN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0019

INDHOLDSFORTEGNELSE:

	Side
FORORD	III
INDLEDNING	VII
KAPITEL I. <i>Tidligere Ventrikelenzymbestemmelsesmetoder</i>	1
I. Pepsinbestemmelser	1
II. Metoder til Bestemmelse af Løbeaktiviteten	2
KAPITEL II. <i>Udarbejdelse af Metode til Enzymbestemmelse i Ewald's</i> <i>Provemaaltid</i>	4
I. Substrat	4
II. Standardpræparat	6
III. Undersøgelser over Proportionalitetsforhold mellem Enzym- mængde og Koagulationstid for Menneskeventrikelsekret ...	10
IV. Forholdet mellem Pepsinaktivitet og Løbeaktivitet i Ventri- kelsekretet hos voksne Mennesker	11
V. Koagulationstidens Paavirkning af forskellige Mængder $\frac{n}{10}$ HCl (herunder Koagulationstidens Paavirkning af Variation i Salt- koncentrationen)	13
KAPITEL III. <i>Undersøgelser til Klarlæggelse af Enzymfundene i</i> <i>Ewald'ske Provemaaltider</i>	17
I. Aktivering	17
II. Destruktion	23
a) Proenzym.	
b) Enzym.	
III. Adsorption	32
IV. Eluering	41
a) Elueringsvædske's Brintionskoncentration.	
b) Mængden af Elueringsvædske.	
c) Proteolysens Indflydelse.	
KAPITEL IV. <i>Duodenalsaftens mælkekoagulerende Evne</i>	51

VI

	Side
KAPITEL V. <i>Den endelige Metode til Undersøgelse af Chymopepsin og Prochymopepsin i Ewald's Prøvemaaltid</i>	54
I. Bestemmelse af frit Enzym (F.E.)	55
II. Bestemmelse af total Enzym (T.E.)	56
III. Bestemmelse af frit Proenzym (F. Proen.)	57
KAPITEL VI. <i>Forholdet mellem Syre og Enzym</i>	58
I. Syremaalingerne	61
II. Syre- og Enzymforhold i Hundeventrikelsekret efter Histanininjection	63
III. Forholdet mellem Syre- og Enzymsekretion hos Mennesker..	65
a) Forholdet hos normale.	
b) Forholdet hos Patienter med Hyperchyl.	
c) Forholdet hos Patienter med Hypo- og Achlorhydri.	
KAPITEL VII. <i>Enzymbestemmelsernes kliniske Værdi</i>	84
KAPITEL VIII. <i>S u m m a r y</i>	87
<i>Journaluddrag</i>	91
<i>Litteraturfortegnelse</i>	99

Indledning.

Som bekendt ligger de første Undersøgelser af Ventrikelsekret langt tilbage i Tiden, idet *Spallanzani* (38) allerede i Slutningen af det 18. Aarhundrede skaffede sig Sekret til Undersøgelse paa den noget primitive Maade, at han bragte sig selv til at kaste op om Morgenen — paa Hunde fik han Sekret ved at lade dem sluge en Svamp. Lige saa bekendt er *Beaumont's* kanadiske Jæger, der paa Grund af en accidentel Gastrostomi var i Stand til at levere Sekret til Undersøgelse.

Man skal dog saa langt som til 1869, for Tanken om en Mavesondering med therapeutiske Formaal opstaar, og først efter at *Kussmaul* (33) havde faaet denne Idé, kommer der rigtig Fart i Undersøgelserne, som saa til Gengæld bliver saa talrige, at en historisk Oversigt herover vil føre alt for langt bort fra dette Arbejdes Omraade, hvorfor Forfatteren skal nøjes med at pointere de Navne, der menes at have direkte Betydning og iøvrigt henvise til *Johanne Christiansens Disputats* (7), hvori findes en fyldig historisk Oversigt, og hvorfra Forf.s Oplysninger er hentede.

I Tilknytning til dette Arbejde har — af Undersøgere af ældre Dato — navnlig tre Betydning, nemlig *W. Prout*, der 1824 fastslaar som den første, at Menneskeventriklen secernerer Saltsyre, *Leube*, der vist nok er den første, der foretager Enzymundersøgelse paa Ventrikelsekret i diagnostisk Øjemed og *Ewald*, (19), der 1888 begyndte at anvende sit berømte Prøvemaaltid, som har vundet saadan Hævd, at det i hvert Fald hertillands stadig er det oftest benyttede Ventrikelprovemaaltid, og det er blandt andet med dette Prøvemaaltid, at *Knud Faber* (20) herhjemme har sat Ventrikeldiagnostiken i System; dog har ogsaa det fraktionerede Maaltid,

VIII

som er meget brugt i Udlandet, været anvendt en Del i viden- skabeligt Øjemed, og der foreligger store Arbejder af *Faber, Holst og Norgaard* (21) og *K. Roholm* (55).

Ved disse som ved andre Prøvemaaltidsundersøgelser har det navnlig været Syrebestemmelserne, der har interesseret, og som blev lagt til Grund for Bedømmelsen af Ventriklens Sekretions- forhold; men det er en Kendsgerning, at det er forskellige Celler med delvis forskellig Lokalisation, der secernerer Syre og Enzym, saaledes at der i hvert Fald teoretisk er Mulighed for Paavirkning resp. Ophævelse af den ene Sekretion uden Paavirkning resp. Ophævelse af den anden.

Forf. skal ikke her komme nærmere ind paa dette, som vil blive udførligere behandlet i et senere Afsnit, men kun bemærke, at dette Forhold var den egentlige Motivering for nærværende Arbejde. Vel hører Prøvemaaltider til nogle af de hyppigste Un- dersøgelser, men Enzymundersøgelser paa Prøvemaaltider er til Trods herfor meget faa, hvilket blandt andet skyldes, at tidligere Metoder til Enzymundersøgelse paa Prøvemaaltider enten har været besværlige eller har været saa grove, at de intet har ydet Klinikken.

Det maatte derfor i første Instans blive Forf.s Opgave at udarbejde en simpel Metode, der samtidig gav en for Klinikken tilfredsstillende Nøjagtighed; men herunder fremkom Forhold, der nødvendiggjorde en Række Specialundersøgelser af de enzyma- tiske Forhold, saaledes at Hovedvægten i nærværende Arbejde kommer til at ligge paa disse Undersøgelser.

Endvidere skal bemærkes, at mange orienterende Forsøg er udførte med Svine- (og Hunde)ventrikelenzym, da Enzympræpa- rater fra Mennesker ikke altid har kunnet fremskaffes i de Mæng- der og Kvaliteter, som ønskedes til Formaalet.

Kapitel 1.

Tidligere Ventrikelenzymsbestemmelsesmetoder.

Der er i det følgende kun Tale om Pepsin- og Løbebestemmelser, Maaling af andre Enzymaktiviteter i Ventrikelsekretet har ikke interesseret Forf. i dette Arbejde.

I. Pepsinbestemmelser.

Som det var at vente, findes et meget stort Antal Metoder, men da næsten ingen af dem har Betydning for dette Arbejde, skal Forf. nøjes med (Lit. *H. Sahli* (56)) blot at nævne nogle af de mest kendte og skal begynde med *Grützner's* Metode med Fibrinfordøjelse; *Hammerschlag* anvendte 1 % Hønsæggehvide til Fordøjelsesbestemmelserne, *Volhard* benyttede Casein som Substrat og *Jacoby* maalte Proteolysen i en Ricinopløsning, og *Fuld* brugte en Edestinopløsning som Substrat.

Man har i den senere Tid udarbejdet titrimetriske Metoder, hvilket navnlig skyldes Arbejder af *Waldschmidt-Leitz* og *S. P. L. Sørensen*, og ved disse Metoder (*K. Linderstrøm-Lang* (35)) maales de ved Proteolysen opstaaede Spaltningssprodukter.

Til Slut skal omtales de to eneste Metoder, som direkte har været tillempede Undersøgelser paa Ewalds Prøvemaaltid, og som derfor har direkte Betydning for nærværende Arbejde, idet større Arbejder over Enzymundersøgelse i Ewalds Prøvemaaltid har været udført med disse Metoder (se Afsnittet om Elueringen) herhjemme. Begge Metoder er af først omtalte Type, den velkendte *Mett'ske* Æggehviderørsmetode, der er meget grov og langsom, og *Fuld—Eges* Metode (12), der er udarbejdet paa Grundlag

af Fuld's Metode; den er ligeledes ret omstændelig, men langt nøjagtigere.

Den sidst omtalte Metode har gennem længere Tid været anvendt paa Institutet, og Forf. har derfor benyttet den i Tilfælde, hvor en direkte Maaling af Proteolysen har været foretaget.

II. Metoder til Bestemmelse af Løbeaktiviteten.

Som Følge af mindre Interesse for Løbeaktivitetsbestemmelser i Ventrikelsekretet — hvor andet ikke nævnes, menes Menneskeventrikelsekret — er Metoderne langt færre end for Pepsinaktivitetens Vedkommende, og først i den senere Tid har de været kvantitative.

Hos C. Oppenheimer (51) nævnes bl. a. Koettlitz, der benytter Caseinopløsning som Substrat; Blum og Fuld bruger Mælkepulver af konstant Sammensætning.

L. Michaelis (45) omtaler Boas, Meunier's, Morgenroth's og Blum's Metoder foruden sin egen, der kommer den af R. Ege og Forf.'s udarbejdede Metode nærmest, og da Michaelis desuden har udført en større Serie Bestemmelser paa Ventrikelsekret, skal denne Metode omtales udførligere.

Han benytter Mælk som Substrat og gaar ud fra, at Mælkens Reaktion er ret konstant (p_H 6,4—6,0). Af et holdbart Løbepræparat fremstilles en Række Fortyndinger, og Ventrikelsaftens koagulerende Evne maales da direkte ved Sammenligning med disse Fortyndingers koagulerende Evne. Ved Tilsætning af 5 cm³ 10 % Natriumklorid tilkendegiver Koagulationsojeblikket sig skarpt. Det holdbare Standardpræparat fremstilles af Tabletter med bestemt Løbeindhold. Til Michaelis' Metode er at bemærke: Optimum for den enzymatiske Proces er ikke p_H 6,4—6,0, men som vist, bl. a. i et Arbejde af E. Lundsteen (39), ligger det ved p_H 5,4; Mælkens p_H er ikke konstant, og dens variable Koagulabilitet bestaar for den væsentligste Del netop i dette Forhold, hvad bl. a. fremgaar af nogle Forsøg, foretagne af Rich. Ege og Forf. (18); (man skal senere vende tilbage til dette og udførligere omtale Forholdet).

Endelig skal til Michaelis' Arbejde bemærkes, at han med

den Reaktion, Koagulationsbestemmelserne er udførte ved, ikke faar aktiveret eventuelt tilstedeværende Proenzym, hvorfor i hvert Fald Bestemmelserne paa de achyliske Provemaaltider er værdiløse; thi som det skal vises senere, er det ikke helt smaa Mængder, der paa denne Maade kan unddrage sig Paavisning.

H. Holter (29) har herhjemme udarbejdet en meget nøjagtig Chymosin-Bestemmelsesmetode ved Maaling af Viskositetsændring i et kunstigt Casein-Ca-Substrat. Til denne udmærkede Metode skal blot bemærkes, at den ikke er saa vel egnet til klinisk Brug paa Grund af sin Omstændelighed og ikke er saa godt buffet, som vi har ønsket det, at den desforuden har samme Svaghed som den af Rich. Ege og Forf. udarbejdede Metode, hvis man ikke hver Dag sammenligner med et Standardenzympræparat, hvad vi gør.

Kapitel 2.

Udarbejdelse af Metode til Enzymbestemmelse i Ewald's Prøvemaaltid.

Som det er fremgaaet af foranstaaende Oversigt over tidligere Enzymbestemmelsesmetoder, var ingen helt velegnede til klinisk Formaal, og det gjaldt derfor om at udarbejde en saadan.

Til nogle Forsøg, udførte af *Rich. Ege og Forf.* (18) udarbejdedes en meget simpel Metode til Mælkekoagulationsbestemmelse. For at faa en samlet Fremstilling af Forf.s Metode bliver det nødvendigt udførligere at omtale denne af *Rich. Ege og Forf.* anvendte Metode, selv om visse Dele herved bliver Citat fra det tidligere publicerede Arbejde.

I. Substrat.

Som Substrat bruges en Blanding af lige Dele Mælk og en Acetat-Eddikesyre Stødpude. Stødpuden (42 gr NaOH, 115 cm³ 80 % Eddikesyre i 1 Liter) har en Reaktion omkring p_H 4,9 og blandet med Mælken, hvis Reaktion sædvanligvis er omkring p_H 6,6—6,8, vil Reaktionen, da Systemet er velbuffet, praktisk talt ikke ændre sig, men stadig være p_H 4,9.

Sættes til en saadan Mælke-Stødpudeblanding mælkekoagulerende Enzym, vil man under visse Betingelser let kunde iagttage Koagulationøjeblikket.

Vi fandt, at følgende Fremgangsmaade var den bedste:

Man kommer 10 cm³ af Mælke-Stødpudeblandingen i et Reagensglas af sædvanlig Type (22 mm $\times$ 18 cm), og dertil sættes den Enzymopløsning, hvis mælkekoagulerende Virkning ønskes maalt.

Ved at bevæge Reagensglasset saaledes, at Indholdet bringes til at flyde ned af Glassets Side i tynde Lag, iagttages Koagulationsojeblikket let enten ved at holde Glasset op mod en Lyskilde og betragte det med gennemfaldende Lys eller ved paafaldende Lys, idet man holder Glasset mod en mørkere Baggrund. Selve Koagulationsojeblikket, der markeres paa Stoppeur, tilkendegiver sig ved, at Mælken fnugges ud i grovere Korn. Dette sker mere eller mindre pludseligt og er meget let kendeligt og utvivlsomt, i hvert Fald naar man har set det blot et Par Gange, og Koagulationen er uafhængig af, hvor meget eller hvordan man bevæger Glasset, hvilket er fremgaaet af særlige Forsøg herover, hvor man ved Variering af Bevægelsesmodus fik samme Koagulationstid for samme Enzymstyrke. Man maa dog her bemærke, at der ved meget langvarig Bevægelse af Mælkeblanding, hvilket er uundgaaeligt, hvis Enzymkoncentrationen er meget lille, kan komme en Slags Kærning af Mælken; men denne Kærning vil, blot man er klar over Fænomenet, let kunde skelnes fra den virkelige Koagulation, den pludselige Forandring af Blandingens Karakter, og for en blot nogenlunde øvet Iagttager vil den aldrig kunne mistydes.

Systemets væsentligste Fordel bestaar i, at Mælke-Stødpudeblandings Reaktion som sagt er konstant, $p_H = 4.9$. Ved denne Reaktion foregaar Koagulationen hurtigt, og paa den anden Side foregaar der ingen spontan Syreudfældning af Caseinogenet (først fra p_H 4,8 ifølge *E. Lundsteen* (40)). Alt i alt kan man sige om Mælken, at den repræsenterer et udmærket Koagulationssubstrat, men dens Egenreaktion er ikke Koagulationsprocessens optimale Reaktion, som tidligere omtalt ligger Optimum for den enzymatiske Fase omkring p_H 5,9. Endvidere er de forskellige Mælkesorters Reaktion forskellig, og som det vil fremgaa af nedenstaaende Tabel fra det tidligere Arbejde, er netop denne Reaktionsforskellighed en af de væsentligste Aarsager til Variation i Koagulabilitet. Det skal iøvrigt bemærkes, at *E. Lundsteen* i samme Arbejde har vist, at Mælkens vekslende Kalcium-Indhold er Aarsag til Forskellighed i Koagulabilitet, men at denne Variation i Kalciumindhold ingen Rolle spiller ved Reaktionen p_H 4,9, vor Mælke-Stødpudeblandings Reaktion.

Forsøg I. ¹⁾

Mælkeprøver	P _H straks efter Koagu- lation	Mælken alene				Mælken + Acetatstødpude			
		Pepsin, 2 cm ³ Pepsinpræ- parat uden Stødpude		Løbe 1 cm ³ Løbe- præparat		0,2 cm ³ 0,1 0/0 Armour- Pepsin Opløsning		0,2 cm ³ af før- nævnte Løbe- præparat, for- tyndet 1:20	
		Koagulationstider				Koagulationstider			
		absol. Min.	rela- tiv	absol. Min.	rela- tiv	absol. Sek.	rela- tiv	absol. Sek.	rela- tiv
K. M. F. (pasteuris.) . .	6,7	6	100	3	100	55	100	62	100
E. (stassanis.) . .	6,7	13	217	10 $\frac{1}{3}$	344	63	115	60	97
L. (raa)	6,8	20	333	12 $\frac{1}{2}$	416	67	122	59	95
L (past.) . . .	6,7	38	630	17 $\frac{1}{2}$	577	64	116	61	98

¹⁾ Tidligere offentliggjort.

For at kunne arbejde med større Sikkerhed med de forskel-
lige Mælkeprøver, indkøbt paa forskellige Steder og Tider, kon-
trolleres Mælke-Acetatblandingen hver Gang over for et konstant,
holdbart Enzympræparat.

II. Standardpræparat.

Vi benytter hertil en 0,1 % Armour-Pepsinopløsning, hvis
Reaktion er indstillet paa p_H 4,0 ved Acetat-Eddikesyretilsætning;
ved denne Reaktion er Pepsinets Holdbarhed storst, og for yder-
ligere at sikre sig Holdbarhed (Forraadnelse etc.), er der tilsat
Benzoat.

Saaledes fremstillet er Opløsningens Pepsinaktivitet uforan-
dret gennem Maaneder.

Til Eksempel gav en A. P. Opløsning prøvet:

$\frac{14}{6}$	en Koagulationstid paa 100 Sec.	
$\frac{24}{8}$		97 —
$\frac{3}{9}$	—	— 99 —
$\frac{13}{9}$	—	— 95 —
$\frac{3}{10}$	—	— 102 —

Det tørre Armour-Pepsinpræparat maa vistnok anses for ubegrænset holdbart, og vi har paa Biokemisk Institut et større Parti af det af os anvendte Præparat, saaledes at man kan kontrollere andre Præparater i Forhold til dette. Skulde Præparatet slippe op, kan man korrigere i Forhold til det nye Præparat eller standardisere det over for en absolut Metode, f. Eks. *B. Andersens* og *H. Holters* Metode (30) (31).

Aktiviteten af den ubekendte Enzymopløsning, hvis Styrke ønskes bestemt, bliver maalt i Forhold til Styrken af ovennævnte Standardopløsning, som man sørger for at forny med ca. et Par Maaneders Mellemrum.

Et ubekendt Enzympræparats Styrke beregnes derefter i Forhold til dette Standardpræparat, saaledes at $0,1 \text{ cm}^3$ af nævnte Opløsning (indeholdende 100 γ) gælder for 1 Enhed.

Som Udtryk for en Prøves Enzymindhold tages Forholdet mellem Prøvens Koagulationstid af Mælkestødpudeblandingen sammenlignet med Standardopløsningens Koagulationstid for samme Rumfang Mælkestødpudeblanding. Det siger sig selv, at jo mindre Enzym Prøven indeholder, des længere vil Koagulationstiden være. Som det vil fremgaa af omstaaende Eksempel, følger Bestemmelserne Loven om omvendt Proportionalitet.

Svingninger ligger under $\pm 10 \%$, den Fejlgrænse, som Metoden arbejder med, et Tal, som vi er naaet til gennem en meget stor Række dobbelte og flerdobbelte Bestemmelser. Holder man sig — som angivet tidligere af os — inden for en Koagulationstid fra 1—10 Minutter, er det fuldt forsvarligt i Praksis at benytte Reglen om omvendt Proportionalitet til Beregning af Enzymaktiviteten. I omstaaende Tabel findes ingen sikker »Gang«, dog maa indrømmes, at der, naar de første Bestemmelser (der ventelig maa

Forsøg II.

Fortyndingsforhold	Koagulationstid	Beregnet Enzymkonc. for ufortyndet Prøve
1 + 3	26 Sek.	22,1
1 + 4	33 »	21,7
1 + 5	41 »	20,9
1 + 6	50 »	20,1
1 + 7	56 »	20,4
1 + 8	67 »	19,3
1 + 9	73 »	19,6
1 + 14	114 »	18,9
1 + 19	141 »	20,3
1 + 24	188 »	19,1
1 + 29	228 »	18,9
1 + 34	264 »	19,1
1 + 39	285 »	20,1
1 + 44	299 »	21,6

Middeltal: $20,1 = 100$ Svingninger + 9 og
÷ 6A. P. — $0,1 \text{ cm}^3$ — 143 Sek.

være usikre) fraregnes, er Antydning til »Gang«; noget sikkert herom kan ikke siges paa Grund af den ikke særlig store Nojagtighed, der maa regnes med ved Enkeltbestemmelser. Men som det fremgik af en Diskussion (*B. Andersen* (2) og *Menck-Thygesen* (43)) synes en saadan regelmæssig Gang sandsynlig; som antydnet af *R. Ege* og *E. Lundsteen* (16) kan den korrigeres ved at subtrahere 5 Sekunder fra Koagulationstiden, men det har ingen Betydning for en klinisk Metode, hvorfor det ikke vil blive benyttet her.

Koagulationsprocessens Hastighed er selvsagt afhængig af Temperaturen, hvorfor en konstant Temperatur var at foretrække. Vi har saaledes fundet, at en Afvigelse fra 20° paa $\pm 1^\circ$ ændrer Koagulationstiden med $\pm 5\%$.

For at modarbejde denne Ulempe var det naturligvis bedst at arbejde i Thermostat; men dette stoder paa tekniske Vanskeligheder. Følgende Anordning, der hidindtil har vist sig tilfreds-

stillende, har været anvendt. Mælkestødpudefblandingerne sættes efter Afpipettering i Portioner paa 10 cm³ i Vandbad, hvis Temperatur holdes konstant paa 20°, hvilket let lader sig gøre, da det er saa nær Stuetemperatur. Yderligere sørger vi for at undgaa Opvarmning af Prøverne under selve Koagulationsbestemmelserne ved kun at holde Glasset i den Kautschukprop, hvormed Reagensglasset lukkes efter Tilsætning af Enzymopløsningen.

Men iøvrigt vil denne Fejlkilde ogsaa være bortelimineret gennem den stadige Kontrol med Standardenzymopløsningen.

Det skal endvidere bemærkes, at det har vist sig, at Mælkeacetatstødpudefblandings Koagulabilitet tiltager noget ved Hensland. Hertil skal siges, at det for det første ikke er ret meget; vi har gjort flere Forsøg herover og stadig forudsat, at man bevæger sig inden for den af os angivne Koagulationstid fra 1—10 Minutter, og iøvrigt opfylder de af os foreskrevne Betingelser, vil Afvigelse, som hidrører herfra, ikke overstige Metodens eksperimentelle Fejlbredde $\pm 10\%$, (der er noget gaadefuldt over denne Forandring af Koagulabiliteten, da det er et Fænomen, der tilsyneladende kan optræde pludseligt, ligesom springvis, men de nærmere Undersøgelser herover er endnu ikke afsluttede). For det andet skal erindres om den stadige Kontrol med Standard-Enzymopløsningen, som ogsaa vil borteliminere Fejlen, der hidrører herfra; men det anbefales at udføre Dobbeltbestemmelser — viser disse god Overensstemmelse, er Værdien brugbar, i modsat Fald gøres ny Bestemmelse.

Som det vil være fremgaaet, udtrykker man altsaa en Prøves Enzymindhold ved Længden af dens Koagulationstid sammenlignet med Længden af Standardopløsningens Koagulationstid. Man beregner Prøvens Enzymindhold paa følgende Maade:

$$\begin{aligned} \text{Enzymaktivitet i ubekendt Prøve} &= \frac{\text{Koag.tid for ubekendt Prøve}}{\text{Koag.tid for bekendt Prøve}} \\ &= \frac{\text{Koag.tid for bekendt Prøve}}{\text{Koag.tid for ubekendt Prøve}} = \text{Antal Enheder.} \end{aligned}$$

I ovenstaaende Eksempel er tænkt samme Vædskemængde, i modsat Fald maa nødvendigvis korrigeres i Overensstemmelse med de anvendte Mængder.

Man skal af praktiske Grunde sørge for af den ubekendte Prøve at tage Mængder, der antages at indeholde ca. 1 Enhed, hvilket giver en Koagulationstid mellem 1 og 2 Minutter, netop en passende Tid. Meget korte Koagulationstider er behæftede med relativt store Fejl, og lange Koagulationstider giver Anledning til Smørkærning og mindre sikkert Koagulationøjeblik — ganske bortset fra det upraktiske i at bruge længere Tid, naar det ikke er nødvendigt.

III. Undersøgelse over Proportionalitetsforhold mellem Enzymmængde og Koagulationstid for Menneskeventrikelsekret.

Først maatte undersøges, om Ventrikelsaftens mælkekoagulerende Enzym, inden for de Fejlgrænser, hvormed Metoden arbejder, ogsaa for Menneskets Vedkommende fulgte Reglen om omvendt Proportionalitet mellem Koagulationstid og Mængde, som vist med Armourpepsin — et Forhold, som omstaaende Forsøg synes at bekræfte.

Forsøg III.

Man benytter Filtrat fra *Ewald's* Provemaaltid K. M. H. 506, Simonsen (Kongo 12-Phenolf., 55).

Maaltids- mængder	H ₂ O	Koagulations- tid f. 0,1 cm ³	Beregn.	Koncentr.
0,9 cm ³	+ 0,1	36 Sek.	31	89,9
0,8 »	+ 0,2	38 »	33	95,7
0,7 »	+ 0,3	41 »	35	101,5
0,6 »	+ 0,4	49 »	34 =	100,0
0,5 »	+ 0,5	56 »	33,6	103,2
0,4 »	+ 0,6	67 »	37	107,3
0,3 »	+ 0,7	91 »	36,5	105,9
0,2 »	+ 0,8	135 »	37	107,3
0,1 »	+ 0,9	269 »	37,1	107,6
ny Mælke- 0,1	+ 0,9	242 korr. til 269	30	102
blanding } 0,05	+ 0,95	543 » » 604	36,8	106,7
d. v. s. $\frac{+}{\div} 8,9 \text{ ‰}$				

Det fremgaar tydeligt, hvorfor de korte Koagulationstider ikke bør benyttes, da det er her, de største Afvigelser ligger; saa snart Koagulationstiden er 1 Minut og derover, falder »Gangen« indenfor $\frac{+}{-}$ 10 %. Man kan altsaa — med samme Forbehold som tidligere fremsat under Forsøg II — beregne Styrkeforholdene ud fra Reglen om omvendt Proportionalitet.

IV. Forholdet mellem Pepsinaktivitet og Løbeaktivitet i Ventrikelsekretet hos voksne Mennesker.

Som bekendt taler man om Ventrikelsekretets Pepsin- og Løbe-, resp. Chymosinindhold, idet man ved det første forstaar den proteolytiske Evne, og ved det sidste den mælkekoagulerende Evne.

Undersøgelser over, hvorvidt disse to enzymatiske Aktiviteter skyldes to selvstændige Enzymer eller et enkelt Enzym med to forskellige Virkninger, er mange, og det er endnu et uafgjort Spørgsmaal. Det har ikke været Forfatterens Hensigt med nærværende Arbejde at komme ind paa dette Problem, derfor skal af den omfangsrige Litteratur herover kun fremdrages Arbejder om det Problem, som har interesseret Forf., nemlig: Forholdet mellem den specifikke Proteolyse og Løbeaktiviteten.

Undersøgelser herover har vist en nøje Parallelitet for visse Dyregrupper. Saaledes fandt *Michaelis og Rothstein* (46) ved Destruktionsforsøg over Svinemaveekstrakt, at Forholdet mellem Pepsin- og Løbeaktiviteten aftog parallelt under Enzymdestruktionen. I Lighed hermed fandt *H. Holter og B. Andersen* (31) i et

større Arbejde, at Forholdet mellem $\frac{\text{Løbeaktivitet}}{\text{Pepsinaktivitet}}$ var uforskyde-

ligt i Mavesaft fra Hunde i forskellige Aldre, Børn og Voksne (*B. Andersen*), Svin, Merck-Pepsin og krystallinsk Pepsin. Omtrent samtidig hermed har *Rich. Ege og J. Obel* (17) gjort sammenlignende Undersøgelser over forskellige Dyrearters $\frac{L}{P}$ Kvotient og fandt Forhold, der viste god Overensstemmelse med *Holters og B. Andersens* Arbejde.

I det følgende Forsøg har Forfatteren undersøgt $\frac{L}{P}$ Kvotienten hos Achylikere, Hypochylikere og Hyperchylikere.

Bestemmelserne er gjort paa Centrifugatet fra Ewald's Prøve-maaltider.

Forsøg IV.

Forholdet mellem Pepsinbestemmelse (Fuld-Ege) og Mælkekoagulationsbestemmelse paa Centrifugat fra en Række Ewald's Prøve-maaltider med variabel Syre og Enzymindhold.

Menneske.	MAVEINDHOLD:		
Brom-Cresol-Purpurtal	Pepsin ¹⁾	Løbe	Q
95	9,5	9,3	1,0
80	10,3	11	0,9
72	9,8	8,5	1,2
65	14,5	8,8	1,6 ²⁾
65	17,8	11	1,6 ²⁾
	6,7	6,1	1,1
60	6,3	5,6	1,1
56	9,5	7,2	1,1
56	16,3	12,7	1,3
46	3,6	4,1	0,9
	3,5	3,5	1
42	13,3	9,9	1,3
40	7,3	5,5	1,3
35	9	8,3	1,1
23	1,2	1,2	1,0
22	2	2	1,0
13	0,31	0,5	0,7
	0,2	0,2	1
10	0	0	ubestemt.
36	0	0	»
11	0	0	»

¹⁾ Pepsinbestemmelserne udførte af J. Obel.

²⁾ Ikke bestemt ved 200 γ , som de øvrige Pepsinbestemmelser.

Ved Pepsinbestemmelserne fremkommer der en ret alvorlig Vanskelighed, betinget af, at Indstillingskurver, der er baseret paa Armour-Pepsin

Konklusionen af dette Forsøg maa blive, at man, med den Nøjagtighed, hvormed Metoderne arbejder, faar samme Udtryk for Enzymindholdet, hvad enten man benytter den specifikke proteolytiske Aktivitet (Pepsinaktiviteten), eller man lægger Mælkekoagulationen (Chymosinaktiviteten) til Grund for sin Beregning — de har samme Størrelsesforhold sammenlignet med Standard

Armour-Pepsinopløsningen, hvis $\frac{\text{Løbe}}{\text{Pepsin}}$ -Kvotient vi vilkaarligt har sat = 1. Samme Forhold er fundet for Ventrikelenzymekstrakteres Vedkommende.

Da det er simplere at bestemme Løbeaktiviteten end Pepsinaktiviteten, vil de praktiske Konsekvenser af dette Forhold være indlysende.

For en Fuldstændigheds Skyld skal Forf. gøre opmærksom paa, at Metodens Værdi naturligvis ikke vilde forringes, dersom $\frac{L}{P}$ Kvotienten var en variabel Størrelse; det vilde da være lige berettiget at undersøge den ene enzymatiske Aktivitet som den anden, og det rigtigste var maaske at undersøge begge og finde ud af, hvilken der gav de bedste Oplysninger til Brug for Klinikken.

V. Koagulationstidens Paavirkning af forskellige

Mængder $\frac{n}{10}$ HCl.

Da Enzymmængderne i Prøvemaaltiderne givetvis vil være meget forskellige, og man derfor tvinges til at tage meget forskellige Vædskemængder til Koagulationsbestemmelserne, er det nødvendigt at undersøge, i hvor høj Grad denne Variation vil paavirke Koagulationsprocessen. Da man, som det vil fremgaa

Præparatet og Pepsin Prøver fra det Ewaldske Prøvemaaltid fra Mennesket, ikke er sammenfaldende.

Bestemmer man saaledes, at der i a cm³ Prøve findes 100, er det muligt, at man i 2 a cm³ vil finde 220 i 3 a 350 Pepsin Enheder, det er derfor nødvendigt at vedtage, at Bestemmelserne og Sammenligningerne altid maa ske for Prøver med et vedtaget Pepsin Indhold, f. Eks. omkring 200. I de Tilfælde denne Fordring ikke er overholdt, vil Bestemmelserne ikke have samme Sikkerhed som i de øvrige.

Nogle af Værdierne har været offentliggjorte hos R. Ege og J. Obel (17).

senere, til Frigørelses- og Aktiveringsprocesserne vil benytte $\frac{n}{10}$ HCl, vil der blive Tale om vekslende Mængder $\frac{n}{10}$ HCl; men som det ogsaa vil fremgaa senere, behøver man ikke at overskride et Rumfang paa 2 cm³ i Tilsætningsvædsken, hvorfor det bliver Indflydelsen inden for dette Rumfang $\frac{n}{10}$ HCl, der faar Betydning og bør undersøges.

Forsøg V.

Der benyttes samme Mængde af samme Enzympræparat
(0,1 % Armour-Pepsinopløsning, p_H 4,0).

10 cm ³ Mælkestødpudefblanding + 0,2 cm ³ A. P.	Koag.tid	157 Sek.
		153 —
		161 —
		156

p_H maalt i alle 4 Tilfælde til 4,8 Middelværdi: 157 Sek.

10 cm³ Mælkestødpudefblanding + 0,2 cm³ A. P.

+ 1,8 cm ³ $\frac{n}{10}$ HCl	Koagulationstid	140 Sek.
		135 —
		135 —
		131 —

p_H maalt i alle 4 Tilfælde til 4,7 Middelværdi: 135 Sek.

Af dette Forsøg fremgaar, at en Tilsætning af 2 cm³ $\frac{n}{10}$ HCl forkorter Koagulationstiden med 15 %. Man vil herefter kunne vente en Paavirkning af Koagulationstiden, hidrørende alene af Syretilsætningen, og for at borteliminere denne Faktor kan man enten udarbejde en Korrektion eller altid sørge for at have en Paavirkning, der svarer til 2 cm³ $\frac{n}{10}$ HCl, hvilket let opnaas ved at supplere Enzymproverne for Koagulationsbestemmelserne med $\frac{n}{10}$ HCl til et samlet Rumfang paa 2 cm³.

Man vil saaledes altid have 12 cm³ Totalrumfang til Koagulationsbestemmelserne, nemlig 10 cm³ Mælkestødpudefblanding + 2 cm³ ($\frac{n}{10}$ HCl + Enzym). For at faa fuldgyldig Sammenligning med Standardenzymopløsning (A. P.), bør denne Kontrolprøve ogsaa udføres med 12 cm³ Totalrumfang, altsaa 10 cm³ Mælkestødpudefblanding + 0,2 cm³ A. P. + 1,8 cm³ $\frac{n}{10}$ HCl.

Der skal samtidig paa dette Sted gøres opmærksom paa en ren teknisk Detaille angaaende Tilsætning af Enzymprøven.

Det gælder naturligvis om at faa dette Øjeblik markeret saa korrekt som muligt, samtidigt med at Opblandingen foregaar saa hurtigt og saa effektivt som muligt. Efter at have prøvet forskellige Maader kan følgende anbefales som mest hensigtsmæssig:

Man afpipetterer den til Undersøgelse foreliggende Enzymopløsning i et mindre Reagensglas (f. Eks. et Glas med 22 mm Vidde, men kun ca. 10 cm's Længde) og supplerer derefter — som foran anbefalet — med $\frac{n}{10}$ HCl til ialt 2 cm³ (om Teknikforandring ved Undersøgelse af Proenzym se senere under dette).

Man tager nu dette lille Glas i den ene Haand og holder med samme Haand Stoppeuret klar til at starte; med den anden Haand tager man Mælkestødpudefblandingen i det større 18 cm's Reagensglas, og derpaa hældes Mælkestødpudefblandingen raskt over i Enzymopløsningen, samtidigt med at Stoppeuret startes — ved derpaa at hælde Indholdet frem og tilbage mellem de 2 Glas, opnaas en kvantitativ ensartet Blanding.

Et Forhold, som ogsaa kunde tænkes at ændre Koagulations-tiderne, er Variation i Saltkoncentrationen, og som det er fremgaaet af *B. Andersens* (3) Arbejde er denne Faktors Indflydelse ikke ringe. Som det ses af følgende Forsøgstabel, hvor der er tilsat stigende Mængder af en 20 % NaCl-Opløsning, er denne Faktor uden Betydning for vor Metode:

Maveindholdets Koncentration m. H. t. NaCl vil næppe overstige 0,5 %. Selv i Tilfælde, hvor der benyttes 2 cm³ ufortyndet Maveindhold, vil der herigennem højest tilføres en NaCl-Mængde svarende til 0,05 cm³ af den 20 % NaCl-Opløsning, der er be-

**Koagulationsforsøg med Tilsætning af 20 ⁰/₀ NaCl
til Mækestødpudeblanding.**

NaCl	H ₂ O	A. P.	Sek.
0 cm ³	1 cm ³	0,2	107
0 »	1 »	0,2	108
0,02 »	0,98 »	0,2	109
0,02 »	0,98 »	0,2	109
0,05 »	0,95 »	0,2	108
0,05 »	0,95 »	0,2	111
0,1 »	0,9 »	0,2	113½
0,1 »	0,9 »	0,2	113
0,2 »	0,8 »	0,2	121
0,2 »	0,8 »	0,2	117
0,5 »	0,5 »	0,2	146
0,5 »	0,5 »	0,2	150
1 »	0 »	0,2	244
1 »	0 »	0,2	232

nyttet i det her gengivne Forsøg, og som det ses, vil selv den dobbelte Mængde ikke paavirke Koagulationstiden nævneværdig, dette iagttages først fra 0,2 cm³ 20 % NaCl.

Forklaringen paa den ringe Virkning af Variation i Salt-koncentrationen maa ligge i, at Stødpuden har en meget høj Salt-koncentration.

Kapitel 3.

Undersøgelser til Klarlæggelse af Enzymfundene i Ewald'ske Prøvemaaltider.

Paa Grundlag af de tidligere nævnte Forsøg er nu udarbejdet en Metode, som er brugelig til Maaling af Chymosinaktiviteten (hvorved man som vist i forrige Kap. under Forsøg IV ogsaa faar et Maal for den samtidig tilstedeværende Pepsinmængde) i voksne Menneskers Ventrikelsekret.

Men dette gælder kun, naar visse Betingelser med Hensyn til *Aktivering*, *Destruktion*, *Adsorption* og *Eluering* er opfyldte.

I det følgende Kapitel skal gengives Forsøgene herover, samtidigt med, at der i hvert enkelt Afsnit gøres nærmere Rede for de Forhold, som betinger disse Undersøgelser.

For Nemheds Skyld er i det følgende brugt Benævnelsen Enzym om Chymosin, resp. Pepsin, idet der ved Enzym forstaas den mælkekoagulerende Faktor, der som nævnt ovenfor kan tages som Maal for baade Pepsin- og Chymosinaktiviteten hos Mennesket.

I. Aktivering.

Det inaktive Forstadium til Pepsin, resp. Chymosin, kaldes Propepsin, resp. Prochymosin (syn. Pepsinogen, resp. Chymosinogen).

Det er karakteriseret ved 1) at være uvirksomt, 2) at være mere holdbart i basisk Opløsning i Modsætning til det aktive Enzym, der som senere omtalt destrueres ved basisk Reaktion, 3) at kunne aktiveres til aktivt Enzym. Denne Aktivering, der kan

fremkaldes ved Reaktionsforskydning til den sure Side, muligvis ogsaa paa anden Maade (spontan Aktiv., bakteriel Aktiv., (*Rich. Ege og Lundsteen* (16)) er en irreversibel Proces (*Langley*); Pepsin kan ikke føres tilbage til det inaktive, ved basisk Reaktion, holdbare Propepsin, men vil uhjælpeligt destrueres.

Langley og Edkins (34) viste, at Mavecellerne overvejende indeholdt Propepsin.

E. Gottlieb (25) har herhjemme gjort nogle Forsøg over Menneskepropepsins Aktiveringsforhold. Gottliebs Forsøg var meget besværlige, da han hele Tiden maatte føre sin Blanding tilbage til basisk Reaktion for at destruere det dannede Pepsin, før han ved fornyet Aktivering kunde maale, hvor meget Propepsin der resterede. At han var tvunget til denne besværlige Fremgangsmaade skyldtes den anvendte Metode (*Fuld-Eges*), der som alle proteolytiske Maalemetoder ved Bestemmelserne, der foregaar omkring p_H 2, har en næsten momentan Aktivering af Proenzym til Følge. Der er Grund til her atter at nævne, at ved den i nærværende Arbejde omtalte Metode udføres Bestemmelserne ved Reaktion omkr. p_H 5, hvor der — som det vil fremgaa senere — inden for kortere Tid ikke foregaar nogen Aktivering. Herved adskiller denne Metode sig fra alle andre kliniske Metoder til Pepsinmaaling, og det siger sig selv, at den herved bliver velegnet til sideløbende Enzym- og Proenzympaavising.

Gottlieb fandt ved sine Forsøg, der af ovenfor omtalte Grunde var meget lidt uddifferentierede, at 50 % Aktivering ved p_H 3,3 tog ca. 15 Minutter, ved p_H 2,4 mindre end 2 Minutter, og ved p_H 1,1 skete Aktiveringen praktisk talt momentant. Derimod saa det ud, som om den fuldstændige Aktivering tog meget lang Tid. (Temp. ?).

Ved nyere Forsøg over Aktivering af Svinemaveekstrakt af *Rich. Ege og Forf.* (18) fandt vi, at der ved 40° og Reaktion surere end p_H 51 begyndte at indtræde maalelig Aktivering, at en 10 Dobbling af C_H (fra p_H 5— p_H 4) fik Aktiveringshastigheden til at stige 1000 Gange, og at en Temperaturstigning paa 10° bevirkede en Fordobling af Aktiveringshastigheden.

Som det har vist sig flere Gange, er det meget farligt at generalisere fra Forsøg over eet Dyrpepsin til Forholdene ved-

rørende et andet Pepsin, og der maatte derfor foretages nye Forsøg med Menneskeproenzym.

Forsøg VI.

Præparat: Menneskeventrikel fra R.H.'s Sektionsstue. (Diagnoser: Hypertrofia prostat. Cysto-ureteropyelonephrit. m. gr. Nephrolithiasis. Hypostas. pulm.). Slimhinden, der løsner sig let, afklippes, ialt 20 gr-. Man ekstraherer herefter med 80 cm³ Sørensens Fosfatstødpude (p_H beregnet 6,8) ved 6° (Isskab) i et Døgn.

Max. Aktivering gav 15 E. Det maa saaledes betragtes som et kraftigt Enzympræparat.

Fremgangsmaade: 2 cm³ af ovennævnte Præparat sættes til hvert Glas af en Række Stødpudeblandinger paa 18 cm³; Stødpudeblandingerne, der havde staaet i Vandbad Tp. 20° C. til Forvarmning, var tilberedte af Citrat Saltsyre fra p_H 1—5 og derfra Citrat-NaOH. Mælkeblandingerne (stassaniseret Mælk og tidligere omtalte Acetat-Eddikesyre-stødpude) var som sædvanlig anbragt efter Afpipettering i Vandbad Tp. 20° C.

Efter Sammenblanding af Præparat og Stødpude er Tiderne for Prøveudtagning noteret. Til alle Koagulationsbestemmelserne er udtaget samme Rumfang (0,2 cm³), hvor intet andet er bemærket, og A. P. kontrolleret for hver Prøve.

Reaktionerne maalt med Ionometer¹⁾.

Hvad Forsøgstemperatur angik, ræsonnerede man som saa, at det i første Instans gjaldt om at finde den bekvemmeste Aktiveringsproces in vitro, hvorfor man valgte Stuetemperatur (20° C.).

				p_H 1,9			
1 Min. efter Start	—	0,5 E.	33 % af maximal Aktivering				
7	—	—	—	1	—	67 %	—
10	—	—	—	1,1	—	73 %	—
13	—	—	—	1,2	—	80 %	—
20	—	—	—	1,3	—	87 %	—
32	—	—	—	1,3	—	87 %	—
64½	—	—	—	1,4	—	93 %	—
308	—	—	—	1,5	—	100 %	—
30 T. 19	—	—	—	1,4	—	93 %	—

¹⁾ Betriebs-Jonometer (n. Treuel Fabr. F. og M. Lautenschläger, München).

$p_{\text{H}}^{2,5}$

1 Min. efter Start				— 0,5 E.	29 % af maximal Aktivierung			
10½	—	—	—	1,1	65 %	-	—	—
22	—	—	—	1,2	71 %	-	—	—
43	—	—	—	1,4	82 %	-	—	—
1 T. 28	—	—	—	1,3	76 %	-	—	—
2 - 15	—	—	—	1,7	100 %	-	—	—
4 - 51	—	—	—	1,5	88 %	-	—	—
29 - 35	—	—	—	1,7	100 %	-	—	—

 $p_{\text{H}}^{3,4}$

1 Min. efter Start				— 0,3 E.	20 % af maximal Aktivierung			
18	—	—	—	0,9	60 %	-	—	—
51	—	—	—	1,2	80 %	-	—	—
74	—	—	—	1,4	93 %	-	—	—
4 T. 26	—	—	—	1,5	100 %	-	—	—
27 - 37	—	—	—	1,5	100 %	-	—	—
29 - 1	—	—	—	1,4	93 %	-	—	—

 $p_{\text{H}}^{3,7}$

1 Min. efter Start				— 0,2 E.	13 % af maximal Aktivierung			
22	—	—	—	0,5	33 %	-	—	—
1 T.	—	—	—	0,9	60 %	-	—	—
1 - 15	—	—	—	1,1	70 %	-	—	—
1 - 36	—	—	—	1,2	80 %	-	—	—
2 -	—	—	—	1,3	87 %	-	—	—
3 - 1	—	—	—	1,4	93 %	-	—	—
				1,5	100 %			

 $p_{\text{H}}^{4,0}$

1 Min. efter Start				— 0,2 E.	13 % af maximal Aktivierung			
33	—	—	—	0,4	27 %	-	—	—
57	—	—	—	0,4	27 %	-	—	—
1 T. 38	—	—	—	0,6	40 %	-	—	—
2 - 45	—	—	—	0,8	53 %	-	—	—
4 - 42½	—	—	—	1,2	80 %	-	—	—
				1,5	100 %			

p_H 4,2

1 Min. efter Start	—	0,3 E.	18 %	af maximal Aktivering			
1 T. 1	—	—	—	0,4	—	23 %	- — —
1 - 31	—	—	—	0,5	—	29 %	- — —
4 - 8	—	(usikker)		0,7		41 %	- — —
28 - 50 Min. efter Start	—	1,4	—	82 %	-	—	—
ca. 52 Timer	—	—	—	1,7	—	100 %	

 p_H 5,0

1 Min. efter Start	—	0,2 E.	13 %	af maximal Aktivering			
1 T. 28½	—	—	—	0,3	—	20 %	- — —
4 - 5	—	—	—	0,4	—	27 %	- — —
28 - 38	—	—	—	0,3	—	20 %	- — —
ca. 52 Timer	—	—	—	0,4	—	27 %	- — —
ca. 76	—	—	—	0,4	—	27 %	- — —
				1,5	—	100 %	

 p_H 5,9

1 T. 1½ Min. efter Start	—	0,2 E.	13 %	af maximal Aktivitet			
3 - 39	—	—	—	0,2	—	13 %	- — —
28 - 9	—	—	—	0,2	—	13 %	- — —
52 -	—	—	—	0,2	—	13 %	- — —
76½ -	—	—	—	0,2	—	13 %	- — —
				1,5	—	100 %	

Ser man f.Eks. paa Forsøget ved p_H 1,9, fremgaar det, at allerede 7 Minutter efter Sammenblanding af Præparat og Stød-pude er over Halvdelen af Proenzymet omdannet til aktivt Enzym, hvorimod Omdannelsen af hele Proenzymmængden tager forholdsvis længere Tid; Processen slæber efter i sin sidste Fase, thi som det fremgaar, naar man først 93 % Aktivering efter 64½ Minut.

Det samlede Forsøg over Brintionskoncentrationens Indflydelse overses lettest i grafisk Fremstilling.

Kurverne synes retlinede til ca. 50 % Aktivering, men herefter er der ved alle de sure Reaktioner samme Tendens til Efter-

sløb i Aktiveringen: Processens Hastighed aftager mod Slutningen, en Tendens, som ogsaa er sandsynlig for Aktivering ved de svagere, sure Reaktioner. Kurverne viser god Overensstemmelse med *E. Gottliebs*.

De fleste Kurver begynder med 13 % Aktivering, og man maa derfor gaa ud fra, at 13 % er præformeret Enzym. Hvorledes man

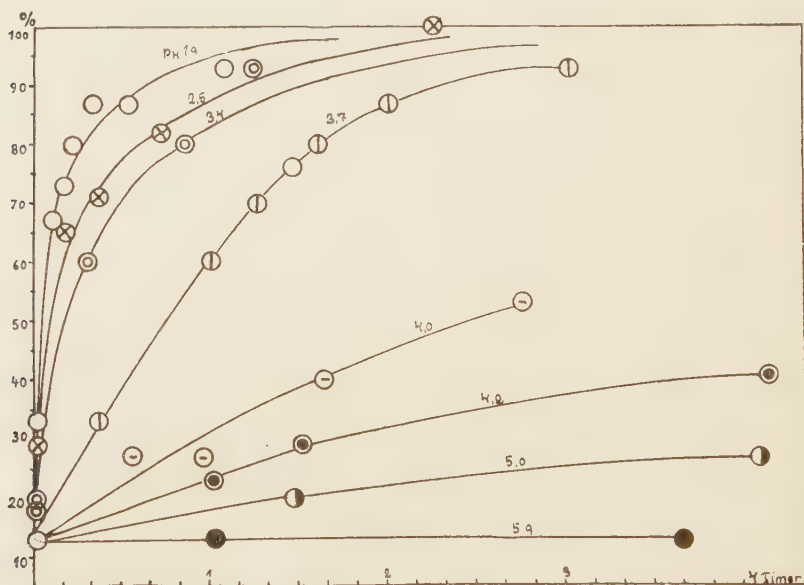


Fig. 1.

skal tænke sig dette præformerede Enzym aktiveret, skal Forfatteren ikke komme nærmere ind paa her; men sandsynligt er det, at det aktiverede Enzym stammer fra det yderste Stykke af Kirtelgangene, hvor Enzymet maa tænkes at have været under Syrepaavirkning, eller maaske er der Tale om en Diffusion af Syre gennem Kirteludførselsgangens yderste Del.

I Forsøget maa man altsaa regne 50 % Aktivering ud for 57 %.

Man lægger endvidere Mærke til, at ved Mælkestodpudeblandingens Reaktion (p_H 4,9) er Aktiveringsprocessen yderst langsom. Forholdet har tidligere været omtalt (*Rich. Ege* og *J. Obel* (17) og *Menck-Thygesen* (44)) og skal kort resumeres:

En Maaling af Enzym uden forudgaaende Aktivering vil kun

give Værdien af præformeret Enzym; Sammenblanding med Koagulationssubstratet har ingen Aktivering til Følge (før efter Timer), og Koagulationsprocessen skal — for at have nogen virkelig talmæssig Værdi — være tilendebragt i Løbet af Minutter (se tidligere under Kap. II, Afsn. II).

Da en Reaktion omkring p_H 4—5 ofte forekommer i Prøve-maaltider, har dette Forhold naturligvis meget stor Betydning.

Skal man karakterisere Forskellen paa Aktiveringsprocessen for Menneskeventrikelekstrakt og Svinemaveekstrakt, maa det blive følgende:

Sammenholdt med de tidligere Forsøg af Rich. Ege og Forf. over Svineventrikelekstrakts Aktivering synes det at tage længere Tid for at naa maximal Aktivering ved samme Reaktion for Menneskeventrikelekstrakt. Den praktiske Konsekvens af Forsøget bliver, at man, for at sikre sig fuld Aktivering, maa henstille sin Prøve ved p_H ca. 1 i en Time ved Stuetemperatur eller en halv Time i Thermostat ved 35° C. Dette opnaas ved at sætte $\frac{n}{10}$ HCl til Provemaaltidet i Fortynding 1—10 og derpaa henstille det.

Man kan — som det vil fremgaa under Destruktionsforsøgene — ikke benytte surere Reaktion, da man saa risikerer en Destruktion af det aktive Enzym, men paa den anden Side er det heller ikke nødvendigt. Selv om Provemaaltidets Reaktion kan naa helt hen til p_H 7— p_H 8, vil en saa stor Fortynding med $\frac{n}{10}$ HCl bringe Reaktionen hen omkring p_H 1— p_H 2.

II. Destruktion.

a) Proenzym.

Proenzymets tidligere omtalte Holdbarhed ved basisk Reaktion (Kap. III, Afsn. I) maa dog tages med Forbehold. *Langley* og *Edkins* (34) fandt i det citerede Arbejde, at Propepsinet destrueredes svagt i alkal. Vædske, ligeledes fandt *E. Gottlieb* (25) begyndende Destruktion af Hundepropepsin ved p_H 11. Med andre Ord vil en stærk basisk Reaktion baade destruere Pepsin og Propepsin. Der er saaledes Grund til at undersøge Propepsinets Destruktion ved basisk Reaktion nærmere.

Som vist af Brücke (Cit. fra E. Gottlieb) fandtes Propepsin i Urin. Det følgende Forsøg er anstillet paa Menneskeurin.

Forsøg VII.

Menneskepropepsinets Destruktion ved basiske Reaktioner.
(Stuetemperatur).

Substrat: Menneskeurin.

Pepsinbestemmelserne: her udførte ved Hjælp af *Fulds* Metode i *Ege's* Modification (12).

1.	2	cm ³	Urin	+	16	Borat	og	4	NaOH	p _H	9,5
2.	2	—	—	+	12	—	-	8	—	-	10,0
3.	2	—	—	+	10	—	-	10	—	-	11,0
4.	2	—	—	+	8	—	-	12	—	-	12,4
5.	2	—	—	+	20	cm ³		$\frac{n}{10}$	HCl.		- ca. 1

18 Minutter efter Starten udtoges 1 cm³ af Proverne til Pepsinbestemmelse, og man fandt herved:

Total Destruktion ved	p _H	12
Total	»	» p _H 11
Begynd.	»	» p _H 10
Ingen	»	» p _H 9,5

Dette lille Forsøg viser, at der ikke er Grund til at vente Destruktion, før Reaktionen er mere basisk end p_H 9,5, men her-efter destrueres Propepsinet (saavel som Pepsinet).

Nu er Forholdet imidlertid dette, at en Reaktion paa p_H 9,5, saavidt Forfatteren bekendt, aldrig er maalt i Ventrikelsekret og kun kan tænkes ved Indtagelse af stærkt basiske Vædske, altsaa artifielt, et Forhold, som ingen Interesse har for nærværende Arbejde; men paa den anden Side har Forsøget Betydning bl. a. ved at give Oplysning om, hvor langt man kan forskyde Reaktionen (ved Stuetemp.) uden at faa Destruktion, naar man af een eller anden Grund sætter Vædske til et Menneskeproenzympræparat.

b) *Enzym:*

Det fremgik, hvorledes Proenzymet destrueredes ved stærk basisk Reaktion, hvorimod det begynder at omdannes til det aktive Enzym ved Paavirkning af Reaktionen, der er surere end p_H ca. 5.

Det aktive Enzyms Holdbarhed er begrænset til en Zone omkring de svagt sure Reaktionen, og det siger sig selv, at det er overordentlig vigtigt at kende denne Zones Beliggenhed, hvis man skal arbejde med Enzymer, hvad enten det gælder Fremstilling af Præparater, Forstaaelse af Enzymets Tilstand under normale, patologiske eller paa anden Maade forandrede Ventrikelsekretionsforhold, eller det gælder om Udarbejdelse af en kvantitativ klinisk Metode, som nærværende Arbejde først og fremmest tager Sigte paa.

Fra C. Oppenheimer (52) vides, at det først i den senere Tid er blevet forstaaet, at ikke de forskellige Syrer, men Brintionskoncentrationerne var af afgørende Betydning.

Det har længe været klart, at Pepsin fordrede en meget høj Aciditet for at virke, hvorved det adskilte sig fra alle andre Fermenter; men efter længere Tids Forløb skulde det destrueres allerede ved $\frac{n}{20}$ HCl.

J. Christiansen (8) har i et Arbejde vist, at den optimale Aciditet for Menneskepepsinets Virkning er lavere end for Dyrpepsinet, og at der iøvrigt var Forskel ogsaa blandt disse, idet hun undersøgte Forholdene for Armourpepsin, Langebeks- og Parke og Davis' Pepsin og Hundemavesaft. Undersøgelserne blev foretagne med den Mett'ske Metode. J. Christiansen er saaledes sammen med Hammarsten blandt de første, der blev opmærksomme paa dette Forhold. Bang viste senere det samme for Chymosinet, (Cit. J. Christiansen (8)). Kühne og Langley (Cit. C. Oppenheimer (52)) viste, at Pepsin destrueredes hurtigt af en 0,5—1 % Sodaopløsning.

F. Gottlieb fandt i tidligere citerede Arbejde (25), at af Armourpepsin destrueredes 50 % i Løbet af ca. 5 Min. ved p_H 7,2; ved p_H 7,8 var 50 % Destruktion tilendebragt efter ca. 3 Minutter, og ved p_H 8,3 efter 1—2 Minutter, (Værdierne beregnede efter de i

Arbejdet afbildede Kurver Fig. 3, Pag. 21). Han fandt endvidere, at andre Værdier gjaldt for Hundemavesaft.

Til J. Christiansens Arbejde er at bemærke, at Metoden er meget grov, og at en nærmere Uddifferentiering ikke findes; dette sidste gælder ogsaa Gottliebs Arbejde.

H. Northrop (50) angiver, at Optimum for Pepsins Holdbarhed ved 38° ligger ved p_H 5,0 (Præparat Fairchild's Pepsin).

Langt de mest detaillerede Forsøg over Holdbarhed er af Rich. Ege (15), som finder, at Holdbarhedsoptimum for Armourpepsin ligger ved p_H 3,6—4,6, altsaa et ganske andet Sted end Optimum for Pepsinproteolysen, som af S. P. L. Sørensen (58) angives at være p_H 2—1,5. Fremdeles findes hos Ege (12) en ret udtalt Destruktion ved 1,5 n HCl, idet den skal være ført tilende i Lobet af lidt over 6 Timer (gældende for Armourpepsin og Stuetemperatur). Ved meget svagt sure Reaktioner begynder Destruktionen ved p_H 6,2, er total ved p_H 6,8 efter ca. 8 Timer og er praktisk talt momentan ved p_H 7,25. Men der foreligger ingen Destruktionskurver over Menneskeventrikelenzym, og Rich. Ege gør udtrykkelig opmærksom paa, at hans Værdier kun gælder Svine-maveekstrakt (A. P.), og at det f. Eks. synes, som om Hundepepsinets Destruktionshastighed er større saavel i stærk som i meget svag sur Vædske.

Forfatteren maatte derfor undersøge Destruktionsforholdene for Menneskeventrikelsekret.

Forsøg VIII.

Om Fremgangsmaaden skal bemærkes følgende:

Enzympræparat: Fastende Sekret P. P., R. H. Afd. A.

Der tilberedtes Oplosninger af 2 cm³ Sekret + 18 cm³ Stodpude, hvortil anvendtes Citrat-Saltsyre, Citrat-NaOH, Fosfatstodpude samt $\frac{n}{10}$ og $\frac{n}{1}$ HCl.

Mælkeblandinger, Stodpudeoplosninger, saavel som Enzymoplosninger stilledes til Forvarmning i Thermostat, som under hele Forsøget kontrolleredes at holde 20° C.

Reaktionerne maalttes i Ionometret.

Startværdien regnedes for 0,9 i alle Blandingerne.

$p_{\text{H}} 0,4$

4 Min. efter Start				0,9 Enheder	100 % af Startværdien
28	—	—	—	0,9 —	100 % - —
2 T. 53	—	—	—	1 —	111 % - —
4 - 5	—	—	—	1 —	111 % - -
24 -	—	—	—	0,8 —	89 % - —
72 -	—	—	—	0,6 —	67 % - —

 $p_{\text{H}} 1,0$

7 Min. efter Start				0,8 Enheder	89 % af Startværdien
25	—	—	—	0,9 —	100 % - -
4 T. 10	—	—	—	1,0 —	111 % - —
24 -	—	—	—	0,9 —	100 % - —
72 -	—	—	—	0,8 —	89 % - -

 $p_{\text{H}} 2,6$

10 Min. efter Start				1,0 Enheder	111 % af Startværdien
18	—	—	—	1,0 —	111 % - -
2 T. 17	—	—	—	1,0 —	111 % -
4 - 13	—	—	—	1,0 —	111 % - -
24 -	—	—	—	0,9 —	100 % - —
72 -	—	—	-	0,8 —	89 % - —

 $p_{\text{H}} 3,0$

2 Min. efter Start				0,9 Enheder	100 % af Startværdien
23	—	—	—	1,0 —	111 % - —
1 T. 20	—	—	—	1,0 —	111 % -
3 - 50	—	—	—	1,0 —	111 % -
24 -	—	—	—	0,8 —	89 % - —
72 -	—	—	—	0,9 —	100 % - —

 $p_{\text{H}} 4,1$

2 Min. efter Start				0,9 Enheder	100 % af Startværdien
10	—	—	-	0,9 —	100 % - —
21	—	—	-	1,0 —	111 % - —
44	—	—	—	1,0 —	111 % - —

1 T.	47	Min. efter Start	0,9	Enheder	100 % af Startværdien
3 -	39	— — —	1,0	—	111 % - —
24 -		— — —	0,9	—	100 % - —
72 -		— — —	0,8	—	89 % - —

 p_{H} 6,0

	1	Min. efter Start	1,0	Enheder	111 % af Startværdien
	9	— — —	1,0	—	111 % - —
	34	— — —	1,0	—	111 % - —
	53	— — —	0,9	—	100 % - —
1 T.	21	— — —	0,9	—	100 % - —
1 -	45	— — —	1,0	—	111 % - —
2 -	55	— — —	1,0	—	111 % - —
24 -		— — —	0,8	—	89 % - —
72 -		— — —	0,9	—	100 % - —

 p_{H} 6,3

	1	Min. efter Start	0,9	Enheder	100 % af Startværdien
	3	— — —	0,7	—	78 % - —
	7	— — —	0,6	—	67 % - —
	14	— — —	0,7	—	78 % - —
	25	— — —	0,7	—	78 % - —
	39	— — —	0,6	—	67 % - —
	53	— — —	0,5	—	56 % - —
1 T.	11	— — —	0,5	—	56 % - —
1 -	36	— — —	0,4	—	44 % - —
2 -	23	— — —	0,4	—	44 % - —

 p_{H} 6,6

	1	Min. efter Start	0,9	Enheder	100 % af Startværdien
	5	— — —	0,8	—	89 % - —
	9	— — —	0,7	—	78 % - —
	16	— — —	0,7	—	78 % - —
	22	— — —	0,6	—	67 % - —
	37	— — —	0,4	—	44 % - —
	43	— — —	0,3	—	33 % - —

52 Min. efter Start			0,3 Enheder	33 % af Startværdien
1 T.	13	— — —	0,5 —	33 % - —
1 -	32	— — —	0,2 —	22 % - —
2 -	20	— — —	0,2 —	22 % - —
24 -		— — —	0,1 —	11 % - —

p_H 6,9

1 Min. efter Start			0,3 Enheder	33 % af Startværdien
2	—	— —	0,2 —	22 % - —
5	—	— —	0,2 —	22 % - —
8	—	— —	0,1 —	11 % - —
18	—	— —	0,09 —	10 % - —
37	—	— —	0,05 —	6 % - —

p_H 7,0

1 Min. efter Start			0,2 Enheder	22 % af Startværdien
2	—	— —	0,14 —	16 % - —
4	—	— —	0,12 —	13 % - —
7	—	— —	0,1 —	11 % - —
8	—	— —	0,07 —	8 % - —
11	—	— —	0,06 —	7 % - —
13	—	— —	0,05 —	6 % - —
23	—	— —	0,03 —	4 % - —

Der synes ikke at være nogen maalelig Destruktion i Løbet af 24 Timer ved alle her undersøgte Reaktioner surere end p_H 6,3. Fra p_H 6,3 gør Destruktionen sig gældende med forøget Hastighed mod de faldende Brintionskoncentrationer; den sidste Del af Destruktionsforsøget anskueliggøres lettest i grafisk Fremstilling:

Kurverne maa tænkes at nærme sig Abscissen asymptotisk som Udtryk for, at den absolutte Destruktion aftager, jo nærmere man kommer Totaldestruktionen.

Værdierne for 50 % Destruktion bliver:

- for p_H 6,3 55 Minutter,
- for p_H 6,6 37 Minutter,
- for p_H 6,9 praktisk talt momentan,
- og for p_H 7,0 praktisk talt momentan.

Sammenholder man Forsøget med Rich. Ege's Forsøg over Armourpepsindestruktion i ovenfor citerede Arbejde (12), viser det sig, at der er ret væsentlige Afvigelser, som skal pointeres nærmere, da de er af afgørende Betydning for Enzymbestemmelsesmetoderne.

I Forf.'s Forsøg findes ingen Destruktion inden for 24 Timer ved de sure Reaktioner, hvor Ege for Armourpepsin havde ret

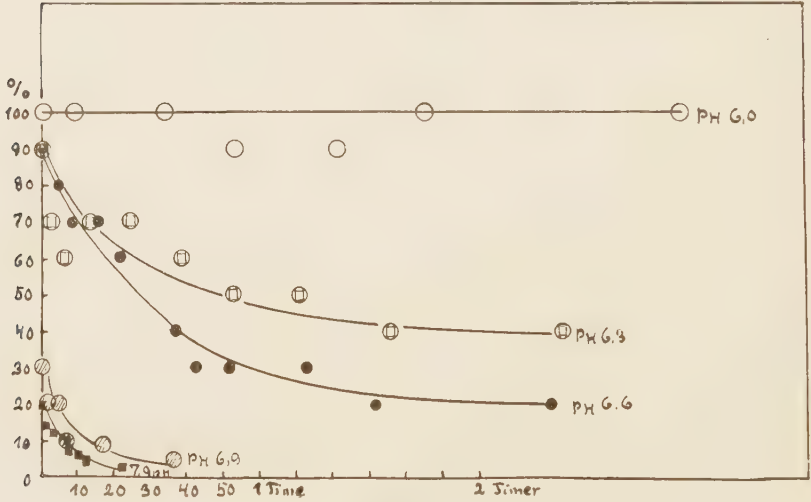


Fig. 2.

betydelig Destruktion (maalelig Destruktion fra $p_H=3$ og total ved 1,5 n HCl efter 6 Timer). Ved $p_H 6,3$ finder Forf. ret betydelig Destruktion (50 % efter 55 Min.), ved 6,2 har Ege kun meget ringe Destruktion af Armourpepsin; ved $p_H 7,0$ har Forf. Destruktion, der er total paa mindre end 1 Time, og Ege har en Destruktionstid paa over 3 Timer. Sammenfattet maa det blive, at der er ret stor Forskel paa Armourpepsinets og Menneskeventrikelsekretets Destruktions- resp. Holdbarhedsforhold, idet Menneskeventrikelsekretet viser større Holdbarhed ved de stærkt sure Reaktionen og er lettere destruerbart ved de neutrale og basiske Reaktionen end Syneventrikelektstrakt (A. P.). Forf. kan derfor ikke anbefale den af Rich. Ege foreslaaede Reaktion $p_H 6,8$ til Frigørelsesprocessen, da Destruktionshastigheden for Menneskeventrikelenzym her er alt

før stor, selv om man — som pointeret af Rich. Ege — ikke lader Prøverne henstaa i mere end 5 Minutter ved denne Reaktion; men dette skal Forf. komme tilbage til.

Ser man paa Værdierne efter 72 Timer for de Reaktioner, hvor ingen Destruktion fandt Sted 1ste Dogn, er der kun overbevisende Destruktion ved p_{H} 0,4, og dette stemmer ogsaa med nogle andre Forsøg over Destruktion af Menneskeventrikelsekret og Hundeventrikelsekret ved p_{H} 0 og p_{H} 1, som skal gengives løseligt.

p_{H} 0

Menneske:

19 Min. efter Start	104 % af Startværdien
53 — — —	97 % - —
24 Timer — —	90 % - —
48 — — —	82 % - —
72 — — —	73 % - —

Hund:

7 Min. efter Start	96 % af Startværdien
38 — — —	96 % - —
24 Timer — —	111 % - —
72 — — —	100 % - —

p_{H} 1

Menneske:

1 Min. efter Start	116 %*) af Startværdien
58 — — —	96 % af —
24 Timer — —	101 % - —
72 — — —	92 % - —

Hund:

1 Min. efter Start	109 % af Startværdien
48% — — —	105 % - —
24 Timer — —	100 % - —
48 — — —	91 % - —
72 — — —	102 % - —

*) Koagulationstiden for kort.

For Menneskeventrikelsekret ses Destruktion ved p_H 0 og ingen Destruktion ved p_H 1, hvorimod der for Hundens Vedkommende hverken er Destruktion ved p_H 1 eller p_H 0.

Rich. Eges Formodning om, at Hundeventrikelsekret er mere resistent over for Syrepaavirkning synes at kunne bekræftes, men iøvrigt er Forsøget ikke afgørende for dette Spørgsmaal.

III. Adsorption.

Da mine Bestræbelser i første Instans gik ud paa at udarbejde en Metode, der passende kunde supplere den gængse Ventrikelfunktionsprøve, maatte jeg tage Sigte paa Ewalds Prøvemaaltid, der er det hyppigst anvendte herhjemme og i største Delen af Udlandet.

Ewalds Prøvemaaltid bestaar som bekendt i, at man lader Patienten paa fastende Hjerte indtage 35 gr Franskbrød eller en Kryddertvebak af samme Vægt og dertil drikke 250 cm³ The uden Sukker og Fløde; man nedfører $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Time senere en Mavesonde, og med Madsens Ballon (eller ved en anden Sugeordning) ophentes den brunlige Chymus. Et saadant ophentet Ewalds Prøvemaaltid indeholder altid en større eller mindre Mængde ufordøjede Franskbrødspartikler, der har en betydelig bindende Evne over for Enzym.

Dauwe angiver, at Bindingen til Æggehvide ikke er en enkelt Adsorption, men snarere en kemisk Binding. *Michaelis* forklarer videre, at Adsorptionen er kun afhængig af de elektriske Egenskaber, og Bindingen er specifik. Pepsins Forhold ved alkalisk Reaktion lader sig ikke fastslaa, da det saa hurtigt destrueres, hvorimod det ved sur og neutral Reaktion binder tiltagende fra Kaolin — Talcum — Kul til eddikesur Lerjord (Lit. C. Oppenheimer (51) (52)). Der tales videre om Adsorptionsværdien, som det Antal Enzymenheder 1 gr af Adsorptionsmidlet har optaget under de forhaandenværende Omstændigheder, og denne er afhængig af 1) det absolutte Mængdeforhold af Enzym/Adsorbens og Reaktionsvolumen, 2) Aciditeten, 3) Ledsagestoffer, idet der med stigende Renhed skulde være stigende Adsorption.

John H. Northrop (50) finder, at med samme Proteinstof i Opløsning- og koaguleret, giver koaguleret større Adsorption svarende til den større Partikelstørrelse. Ogsaa han prøver forskellige Stoffers Adsorptionsgrad (ved 25° p_H 2,5 og 10 Min.s Adsorptions-tid) og finder, at Blodkul adsorberer 85 % og pulveriseret Æg-albumin 90 %. Endvidere, at den største Partikelstørrelse adsorberer hurtigst. I et større Forsøg over Indvirkning af Reaktionen paa Adsorptionen af Pepsin til Ægalbumin finder man stærkest Adsorption omkring p_H 2,08 efter 1 Min. (40 %) og ved p_H 2,8 efter 2 Min. (53 %) og, hvad der har mest Interesse, intet ved p_H 5 efter 1 Min., 10 % efter 2 Min., *K. Glaessner* (23) finder ingen Adsorption til Stivelse og *E. Gottlieb* (25) mener at have vist, at Propepsin kun er bundet til Fibrin ved sur Reaktion.

Denne korte Litteraturgennemgang over Adsorptionsspørgs-maalet i Almindelighed er nødvendig for Forstaaelsen af de to følgende citerede Arbejder og Forf.s egne Undersøgelser.

A. Norgaard (47) (48) (49) paaviste, at man ved Bestemmelse af Pepsinindhold i et achylisk Maaltid fik mindre Værdi, naar man benyttede det filtrerede Maaltid end, naar man gjorde Bestem-melsen paa det ufiltrerede; hvis man inden Filtreringen gjorde Maaltidet surt, fandt man samme Værdi for filtreret som ufiltreret, og han sluttede heraf, at der i det achyliske Maaltid fandtes bundet Pepsin som ved Syretilsætning frigjortes. Derimod mente han ikke, der var nogen Enzymadsorption i Maaltider med normale eller forhøjede Syretal. *Norgaard* benyttede den *Mett'ske* Metode til Paavisning af Pepsin. *R. Ege* (12) viste, at der til en bestemt Surhedsgrad svarede en bestemt Adsorptionsevne og har ved nogle Forsøg med Armourpepsin vist, hvorledes den maximale Binding laa ved p_H 3—4, mindre Binding ved p_H 1—2 og 0 Binding, resp. total Frigørelse ved p_H 6—7. *Rich. Ege* benyttede sin Modifikation af *Fuld's* Metode; men Forsøgene har kun Gyldighed for Svinemaveekstrakt.

Da det ret hurtigt viste sig, at Forf. ikke fandt Overensstem-melse mellem *Rich. Eges* Resultater og egne Undersøgelser paa reelle Prøvemaaltider, maatte Problemerne paany tages op til Undersøgelse.

Forsøg IX.

Menneskeventrikelsekretets Adsorptionsforhold:

Der tilberedes 11 Maaltider, bestaaende af 30 cm³ Stodpude (Citrat-HCl, Citrat-NaOH, $\frac{n}{10}$ HCl og $\frac{n}{1}$ HCl) + 6 gr Rasp + 20 cm³ fortyndet, fastende Sekret R. H. (Fortyndingen foretaget i hvert enkelt Tilfælde med den til Maaltidet svarende Stodpudeopløsning).

Fremgangsmaaden har været følgende: Efter at have tilberedt Opløsningerne, er den frie, ikke adsorberede Enzymmængde bestemt med passende Mellemrum ved at centrifugere en godt op-rystet Maaltidsprøve haardt i ca. 10 Minutter. Umiddelbart derefter er den ovenstaaende, frie Vædske hældt fra Centrifugatet, saaledes at en Forskydning i Forholdet $\frac{\text{frit}}{\text{bundet}}$ Enzym ikke yderligere har kunnet finde Sted, og den noterede Tid repræsenterer dette Tids-punkt.

Der er gjort samtidige *A. P. Bestemmelser*.

Reaktionerne er kontrollerede ved Ionometer. Alle Mælkeprøver har staaet i Vandbad, som under Forsøgene har haft konstant Temperatur, men fra Dag til Dag har varieret ubetydeligt (21—22° C).

Prøvernes *Totalenzymindhold* er beregnede ved at gore Bestemmelse i hvert enkelt Tilfælde paa den Enzymblanding, hvorfra der tilsattes 20 cm³.

Der er tydelig Adsorption lige fra den sureste Reaktion, (som iøvrigt kun har teoretisk Betydning, da Ventrikelsekretet aldrig naar en saadan Reaktion) og hen til Reaktion p_H 5,9, der ifølge Destruktionsforsøgene (se Afsnit IIb) danner nederste Grænse for Holdbarhed i 24 Timers Forsøg, saaledes at man skulde være sikker paa at have udelukket en for Forsøget forstyrrende, sideløbende Destruktion, hvad iøvrigt Kontrolproven viste, idet T. E. holdt sig uforandret gennem Forsøgets 24 Timer.

$p_{\text{H}} 0,7$

Prøve	Minutter efter Start	A. P.	F. E.	F. E. udtrykt i % af tilsatte	% adsorberet:
1	3	94	0,40	44	56
2	22	94	0,17	18	82
3	59	95	0,10	11	89
4	1 Time 24 M	96	0,09	10	90
5	2 - 12 -	96	0,06	6	94
6	2 - 50 -	96	0,07	7	93
7	6 - 10 -	100	0,10	11	89

T. E. = 9,9 E.

 $p_{\text{H}} 1,4$

1	3	112	0,33	33	67
2	29	105	0,25	25	75
3	48	104	0,27	27	73
4	84	113	0,32	32	68
5	146	109	0,29	29	71
	(ny Mælk)				
6	5 Døgn	87	0,43	43	57
				(Reaktion pH 1,3)	

T. E. = 1 E.

 $p_{\text{H}} 2,0$

1	2	101	0,34	31	69
2	30	104	0,35	31	69
3	64	90	0,32	29	71
4	104	95	0,35	31	69
5	3 Timer 3 M	105	0,35	31	69
6	6 - 8 -	93	0,34	31	69
7	22 -	98	0,45	41	59
8	48 -	95	0,48	44	56
		(ny Mælk)			
9	7 Døgn	87	0,43	39	61
				(Reaktion pH 1,6)	

T. E. = 1,1

$p_{\text{H}} 2,9$

Prøve	Minutter efter Start	A. P.	F. E.	F. E. udtrykt i 0/0 af tilsatte	0/0 adsorberet:
	efter 1 Døgn	102	0,2	25	75

T. E. = 0,8

 $p_{\text{H}} 3,0$

1	2	103	0,26	24	76
2	41	105	0,20	18	82
3	78	104	0,21	19	81
4	2 Timer 6 M	108	0,22	20	80
5	2 - 58 -	95	0,21	19	81
6	24 -	95	0,26	24	76
7	7 Døgn	93	0,26	24	76

T. E. — 1,1

 $p_{\text{H}} 3,8$

1	2	112	0,22	24	76
2	28	105	0,04	4	96
3	47	104	0,03	3	97
4	84	113	0,03	3	97
5	2 Timer 25 M	109	0,03	3	97
6	5 Døgn	93	0,05	5	95
					(Reaktion pH 4,7)

T. E. = 0,9

 $p_{\text{H}} 4,8$

1	3	73	0,25	23	77
2	39	77	0,11	10	90
3	69	76	0,03	3	97
4	101	75	udgaar		
5	146	78	0,08	7	93
6	3 Timer 30 M	75	0,09	8	92
7	4 - 29 -	75	0,09	8	92

Prøve	Minutter efter Start	A. P.	F. E.	F. E. udtrykt i 0/0 aftilsatte	0/0 adsorberet:
8	6 Timer 53 M	78	0,11	10	90
9	7 - 48 -	68	0,09	8	92
		(ny Mælk)			
10	24 -	89	0,11	10	90

T. E. = 1,1

 p_H 4,9

1	2	103	0,44	40	60
2	41	105	0,10	9	91
3	78	104	0,05	5	95
4	126	108	0,04	4	96
5	2 Timer 58 M	95	0,04	4	96

T. E. = 1,1

 p_H 5,1

1	2	73	0,2	18	82
2	38	77	0,06	6	94
3	68	76			
4	100	75	0,02	2	98
5	2 Timer 25 M	78	0,02	2	98
6	3 - 29 -	75	0,02	2	98
7	4 - 28 -	75	0,01	1	99
8	6 - 52 -	78	0,02	2	98
9	7 - 47 -	68	0,01	1	99
		(ny Mælk)			
10	24 -	89	0,01	1	99

T. E. = 1,1

 p_H 5,7

1	2	101	0,68	62	38
2	30	104	0,38	35	65
3	64	90	0,19	17	83
4	104	95	0,14	13	87
5	3 Timer 3 M	105	0,10	10	90
6	6 - 8 -	93	0,06	5	95

T. E. = 1,1 E.

p_H 5,9

Prøve	Minutter efter Start	A. P.	F. E.	F. E. udtrykt i % af tilsatte	% adsorberet:
1	1 Time		0,63	33	67
2	2 Timer		0,47	24	76
3	3 -		0,37	19	81
4	4 -		0,32	17	83
5	6 $\frac{1}{2}$ -		0,31	16	84
6	8 -		0,34	18	82
7	24 -		0,27	14	86

T. E. = 1,9 E.

(Bemærk Maaltidets større Enzymkoncentration).

Gaar man i Detailler vil følgende fremgaa:

Den maximale Adsorption indtræder paa meget forskellig Tid for de forskellige Reaktioner; med nogen Tilnærmelse kan man regne Tiderne som følger:

Adsorptionstiderne: p_H 0,7 ca. 1—2 Timer
 — 1,4 — $\frac{1}{2}$ —1 —
 — 2,0 — $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —
 — 3,0 — $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —
 — 3,8 — $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —
 — 4,8 — $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —
 — 4,9 — $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —
 — 5,1 — $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ —
 — 5,7 — 3—6 —
 (— 5,9 — 24 —)*)

Adsorptionsværdierne: Den mindste Adsorption ligger omkring p_H 1—2—3, herfra tillægger Adsorptionen til begge Sider, mest til den mindre sure, saaledes som det vil fremgaa af Tabellen. Som tidligere omtalt kan man ikke danne sig noget Begreb om Forholdene ved mere basisk Reaktion, da Destruktionen vil sætte ind her.

*) Dobbelt Enzymmængde.

Ved Adsorptionsværdien forstaas efter *Oppenheimer*, som tidligere omtalt, det Antal Enheder 1 gr af adsorberende Stof optager under de forhaandenværende Omstændigheder. Begrebet maa ikke tages som en fysisk Konstant. For at udarbejde en saadan maatte man sørge for, at den frie Vædskes Enzymkoncentration stadig var den samme, og dette er i hvert Fald ikke opfyldt i Forf.s Forsøg; derfor giver de Tal, hvor maximal Adsorption er indtraadt, ikke noget Begreb om Raspens adsorberende Evne. Man kan kun konstatere, at her er alt adsorberet — om mere kunde adsorberes i disse Tilfælde, faar man intet Svar paa.

Med det i nærværende Arbejde anvendte Enhedsbegreb, bliver Værdierne for:

P_H 0,7	0,14 E.
1,4	0,13 —
— 2,0	0,13 —
— 2,9	0,1 —
— 3,0	0,15 —
3,8	0,15 —
4,8	0,18 —
4,9	0,18
5,1	0,18
— 5,7	> 0,17 —
(— 5,9	> 0,27 —)*)

Forf. finder de største Adsorptionsværdier ved Reaktionen P_H 4,8—5,1. Iøvrigt fremgaar Adsorptionen af følgende Kurve.

Sammenlignet med Norgaards Forsøg finder Forfatteren ogsaa stærk Adsorption ved de svagt sure Reaktionen, men desuden Adsorption ved sur Reaktion og endog ret stærk ved meget sur Reaktion. Med Rich. Eges Forsøg kan man ikke umiddelbart drage Sammenligning, da det som omtalt drejer sig om Armourpepsin. Forf. er dog tilbøjelig til at tro, at Rich. Eges Kurve, som følges med Forf.s der, hvor Adsorptionstiderne er smaa, vilde faa et andet Forløb i sidste Del, dersom han i Stedet for at afbryde For-

*) Dobbelt Enzymmængde.

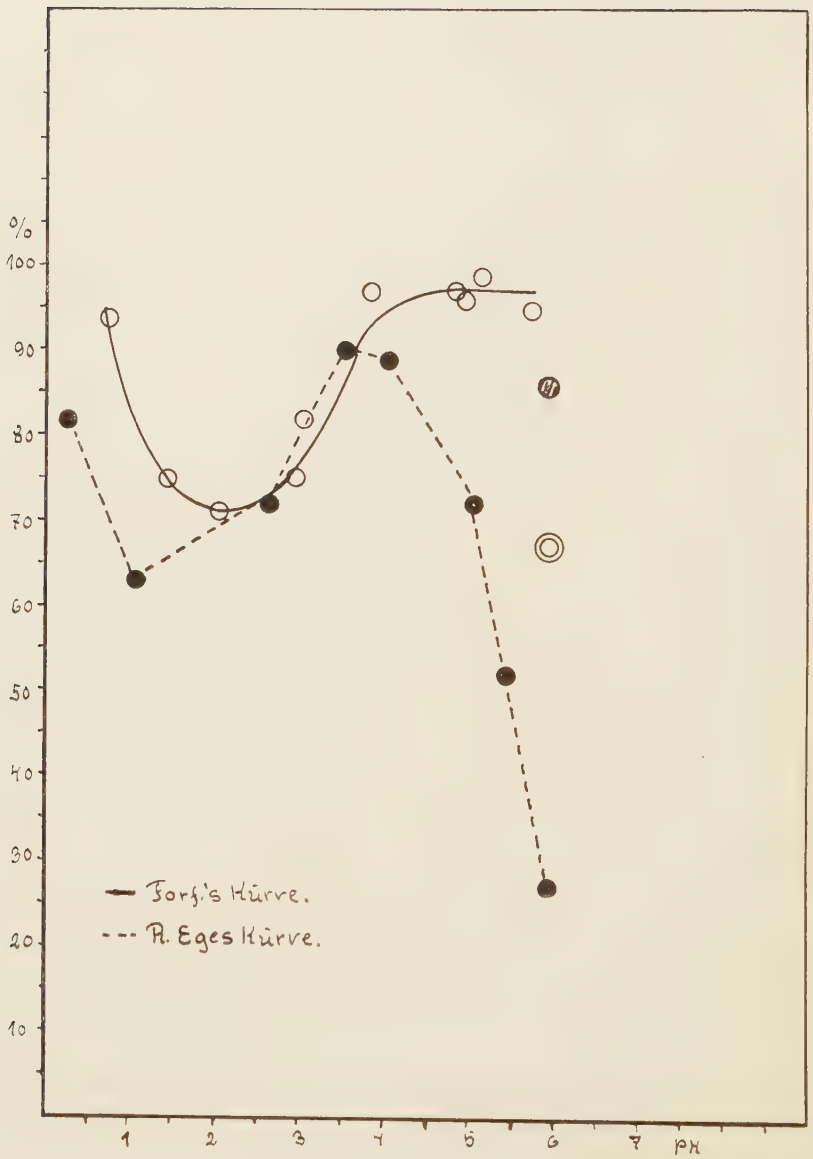


Fig. 3.

søget efter 1 Time, havde ventet til maximal Adsorption var indtraadt, hvilket som vist tager meget længere Tid. F. Eks. havde Forf. ved en Forsøgstid paa 1 Time fundet 67 % adsorberet ved p_H 5,9, hvad der stemmer nogenlunde med Rich. Ege's Forsøg (paa Kurven er Punktet angivet ved dobbelt Cirkel).

Som omtalt af *Oppenheimer* (52) og *Rich. Ege* (12) spiller Enzymmængden i den frie Vædske stor Rolle. Rich. Ege fandt saaledes, at Adsorptionen var relativ størst ved de smaa Pepsinkoncentrationer, og at man ved en Koncentration af det frie Armourpepsin paa under 0,1 % fik mættet 1 gr Franskbrød totalt; hertil medgik 9 mg Pepsin. Forf. har fundet, at en Fordobling af den frie Enzymkoncentration i Værdier omkring 0,8—8,0 Enheder øgede Adsorptionen fra 7 til 16 % i et kunstigt Ewalds Prøve-maaltid.

Disse Forhold giver Forklaringen paa, at Adsorptionen er saa meget større ved p_H 5,9 i Forfatterens Forsøg, hvor Enzymmængden er dobbelt saa stor som i Forsøgene ved de andre Reaktioner.

IV. Eluering.

Som det fremgaar af Adsorptionsforsøgene er det ikke smaa Mængder bundet Enzym, det kan tænkes at dreje sig om, naar Talen er om Ewalds Prøve-maaltid. Det siger sig selv, at det er Totalenzymværdierne (T. E.), d.v.s. den frie Enzymmængde + den adsorberende Enzymmængde, som har Interesse, thi den frie Vædskes Enzymindhold (F. E.) er jo en overordentlig variabel Størrelse, der bl. a. er afhængig af de forskellige Faktorer, som har været diskuteret under foregaaende Afsnit.

A. Norgaard (47) bestemte Totalenzymværdierne ved at gøre det achyliske Prøve-maaltid surt inden Filtreringen, men var iøvrigt ikke klar over, at der ogsaa var Tale om Adsorption ved de sure Reaktioner.

Rich. Ege (12) bestemte Totalenzymværdierne ud fra Erfaringen fra sine Forsøg over Armourpepsinets Adsorption til Franskbrød, idet han tilsatte lige Rumfang primært og sekundært Fosfat (Sørensen) i Forholdet 1 cm^3 Maaltid til 19 cm^3 af ovennævnte Stødpude, hvis Reaktion er p_H 6,8.

Hertil skal bemærkes, at Forf. som vist i forrige Afsnit, ikke har fundet Totalfrigørelse ved p_H 6,8 for Menneskeventrikelsekret som Rich. Ege fandt det for Armourpepsin, tværtimod fandtes ved Reaktionen svagere sure end p_H 5 meget stærk Adsorption; en Forklaring paa denne Divergens er forsøgt under dette Afsnit.

Endvidere fremgik af Destruktionsforsøget, at en Reaktion omkring p_H 6,8 vil have en meget betydelig Destruktion af Menneskeventrikelsekretet til Følge.

Nu er Forholdet imidlertid det, at en Blanding af Stødpude p_H 6,8 og Prøvemaaltid i Forhold 19 : 1 som oftest vil give en Reaktion surere end p_H 6,8, da Maaltidets Egenreaktion hyppigst er paa den sure Side af omtalte Stødpudereaktion. De normale Maaltiders Reaktion vil som bekendt ligge helt henne ved p_H 1—2, og ved Tilsætning af 1 cm^3 fra et saadant Maaltid vil Reaktionen forskydes mod de for Menneskeventrikelsekret mere holdbare Reaktionen. Det er derfor kun ved de achyliske Prøvemaaltider, at der er Grund til at vente mærkbar Forringelse i Enzymfundene, og dette maa tænkes at være Grunden til, at Enzymværdierne i tidligere Arbejder af Rich. Ege (12), H. K. Rasmussen (54), K. Kjer (32), og E. Dahl-Iversen (11), hvor Rich. Eges Metode er anvendt, kun synes at afvige maadeligt fra Enzymværdier, fundne ved den af Forf. anvendte Metode, hvor denne Fejl er undgaaet.

Men at der virkelig kan blive Tale om betydelig Destruktion, selv om man som anvist af Rich. Ege ikke lader Blandingen ved p_H 6,8 henstaa længere end 5—10 Minutter, viser Holdbarhedsforsøget ved p_H 6,9 (Pag. 28), hvor der i Løbet af 5 Minutter er næsten 80 % Destruktion, efter 10 Minutter 90 %.

Et andet Forhold, som ogsaa kunde give Anledning til Fejl, er den Filtrering, som Rich. Ege anbefaler baade ved Bestemmelse af den frie Vædskes Enzymindhold og Totalenzymværdierne*). I et tidligere Arbejde (44) er vist, at Filtrerpapir tilbageholder ret store Mængder Enzym. For at opnaa bedre Bestemmelser er Filtreringen erstattet af Centrifugering, og selve Elueringsmetoden er omarbejdet paa Basis af Erfaringerne fra Forsogene over Destruk-

*) Dog anbefales at kaste det første Filtrat væk; men har man Maaltider med meget smaa Mængder (achyliske) kan dette ikke gennemføres.

tion, Aktivering, Adsorption og selvstændige Elueringsforsøg, som skal omtales i dette Afsnit.

For at undersøge Forholdene bedre, har man delt de Faktorer, der kunde tænkes at have Indflydelse paa Enzymelueringen i a) Ydervædskeens Brintionskoncentration, b) Mængden af Elueringsvædske, c) Proteolysens Indflydelse.

a) *Elueringsvædskeens Brintionskoncentration.*

Af Adsorptionsforsøgene fremgik, at den svageste Binding var i Reaktionsområdet p_H 1— p_H 2. Det var derfor naturligt at vælge Reaktionen, der faldt inden for dette Omraade, og da det tillige fremgik af Destruktionsforsøgene, at Holdbarheden strakte sig over 24 Timer, var Destruktion i Lobet af denne Tid udelukket. Forfatteren valgte derfor at arbejde med $\frac{n}{10}$ HCl som Elueringsvædske.

b) *Mængden af Elueringsvædske.*

Der var her den Vanskelighed, at Maaltider med store Enzym-mængder, hvor man kunde foretage store Fortyndinger, havde kun en ringe Forskel paa F. E. og T. E., hvorimod man med Maaltider med smaa Enzymmængder og stor Forskel paa F. E. og T. E. ikke kunde foretage saa store Fortyndinger.

Som Eksempel paa det første, skal gengives følgende, tidligere offentliggjorte Forsøg (44):

Med 1 cm³ godt oprystet Maaltid er gjort følgende Fortyndinger med $\frac{n}{10}$ HCl.

1— 10	Koag.bestemmelse	gav	10,6	Enh.
1— 50	—	-	10,3	—
1—100	—	-	10,5	—
1—200	—	-	10,8	—
1—500	—	-	10,4	—

A. P. —0,2 — 75 Sek. Verdien for frit Enzym (F. E.) 9,8 Enh.

Der ses kun ringe Effekt, og der er praktisk talt ingen Forskel paa Fortynding 1—10 og 1—500, og større Fortynding maa man af praktiske Grunde se bort fra.

Som Eksempel paa det sidste skal gengives følgende Forsøg:
Med 1 cm³ godt oprystet Maaltid er gjort følgende Fortynderinger med $\frac{n}{10}$ HCl.

1 + 9 Koag.bestemmelse gav 0,5 Enh.

1 + 49 — — 0,6 —

1 + 99 — — 0,5 —

F. E. 0,06 6 % af det tilsatte, A. P. kontrolleret under hele Forsøget.

Gaar man længere i Fortynderingen, bliver Koagulationstiderne saa lange, at Værdierne bliver tvivlsomme. Naar dertil kommer uundgaaelige Fejl ved Afpipetteringen, der paa Grund af Partiklerne maa foretages med speciel Pipette med bred Udløbsaabning, maa man paa Grundlag af de 2 foregaaende Forsøg kunde ræsonnere, at større Fortynderinger med $\frac{n}{10}$ HCl end 1—10 har praktisk talt ingen Effekt.

I det følgende Forsøg er gjort T. E.-Bestemmelser paa en Række Prøvemaaaltider med kendt Enzyminghold:

Forsøg X.

Fra kunstige Maaltider, som er kontrollerede maximalt adsorbere, og alle tilberedte efter samme Princip som under Adsorptionsforsøgene (se disse), er sat 2 cm³ af det godt oprystede Prøve-
maaltid til 18 cm³ $\frac{n}{10}$ HCl, hvorpaa der af denne Fortyndering med Mellemrum er taget Prøver til Koagulationsbestemmelser.

Forsøget er gjort ved Stuetemperatur.

A. P. kontrolleret for hvert Sæt Bestemmelser.

p_H 1,3

Prøve	Min. efter Start	A. P.	T. E.	% af tilsatte
1	2	81	0,77	77
2	6	81	0,80	80
3	30	79	0,68	68
4	1 Time 33 M	89	0,86	86
5	3 - 26 -	92	0,83	83

F. E. = 0,43

T. E. = 1

p_{H} 1,6

Prove	Min. efter Start	A. P.	T. E.	% af tilsatte
1	2	81	0,81	73
2	9	79	0,75	68
3	25	79	0,76	69
4	1 Time 34 M	92	0,98	89
5	3 - 22 -	93	0,93	84

F. E. = 0,43

T. E. = 1,1

 p_{H} 3,2

1	2	79	0,65	59
2	15	79	0,78	70
3	1 Time 27 M	92	0,97	88
4	3 - 14 -	93	0,97	88

F. E. = 0,26

T. E. = 1,1

 p_{H} 4,7

1	2	92	0,41	49
2	19	84	0,64	71
3	38	89	0,72	80
4	1 Time 4 M	92	0,85	94
5	1 - 37 -	87	0,85	94
6	2 - 53 -	93	0,87	96

F. E. = 0,05

T. E. = 0,9

 p_{H} 5,1

1	19	95	0,42	42
2	1 Time 18 M	95	0,62	62
3	2 - 36 -	96	0,73	73
4	3 - 11 -	96	0,76	76
5	6 - 24 -	100	0,84	84

F. E. = 0,07

T. E. = 1

Der ses en Eluering til mellem 80 og 100 %. At Forskellene er saa store, maa man regne med, skyldes Afpipetteringen, der, som tidligere bemærket, maa hidføre store Fejl. Men selv med dette Forbehold, var Resultatet ikke tilfredsstillende.

c) *Proteolysens Indflydelse.*

Ved de hyppige Gentagelser af Elueringsforsøgene bemærkedes det, at der i Maaltider med sure Reaktioner var en udpræget Tendens til Stigning i den frie Vædskes Enzymindhold, naar man lod dem staa i Stuetemperatur Døgnet over; lod man dem derimod staa i Isskab, var der ingen Forandring i F.E. Værdien.

Den rimeligste Forklaring paa dette Fænomen maatte være, at Proteolysen havde bevirket en Forandring i Enzymfordelingen, thi andre Faktorer, saasom Reaktionsforskydninger, Fordampning etc., mente man at kunne udelukke.

Et Støttepunkt for denne Antagelse laa i *Northrops* (50) Angivelse af, at Pepsin adsorberedes til Proteinstofferne. Som Eksempel paa, hvordan Forskellen viste sig, skal omtales følgende Forsøg:

Forsøg XI.

Paa to Maaltider med Reaktion henholdsvis p_H 1,1 og p_H 4,7, tilberedte paa sædvanlig Maade med fastende Ventrikelsekret fra Menneske, bestemmes T.E. og F.E., og da maximal Adsorption er indtraadt, deles begge Maaltider i 2 Portioner, hvoraf den ene henstilles i Isskab, den anden ved Stuetemperatur.

Af følgende Kurver vil fremgaa, at man i det sure Maaltid ved Stuetemperatur i Lobet af 4 Døgn finder hele den tilsatte Enzymmængde som frit Enzym (de fuldt optrukne Kurver er F.E.-Bestemmelser), hvorimod man i den Portion, der har staaet i Isskab, praktisk talt ingen Ændring ser.

Maaltidet med Reaktion p_H 4, (hvor der ingen nævneværdig Proteolyse kan foregaa), viser ingen Forskel.

Gores en T.E.-Bestemmelse (den stiplede Kurve) første Dag, findes 70 %, og ligeledes findes 70 % ved en T.E.-Bestemmelse paa

det svagere sure Maaltid (Elueringen har staaet 1 Dogn over ved Stuetemperatur).

Endelig ses en Elueringsbestemmelse, hvor man har benyttet en Stødpude med Maaltidets Reaktion i Stedet for $\frac{n}{10}$ HCl; herved ses næsten ingen Effekt.

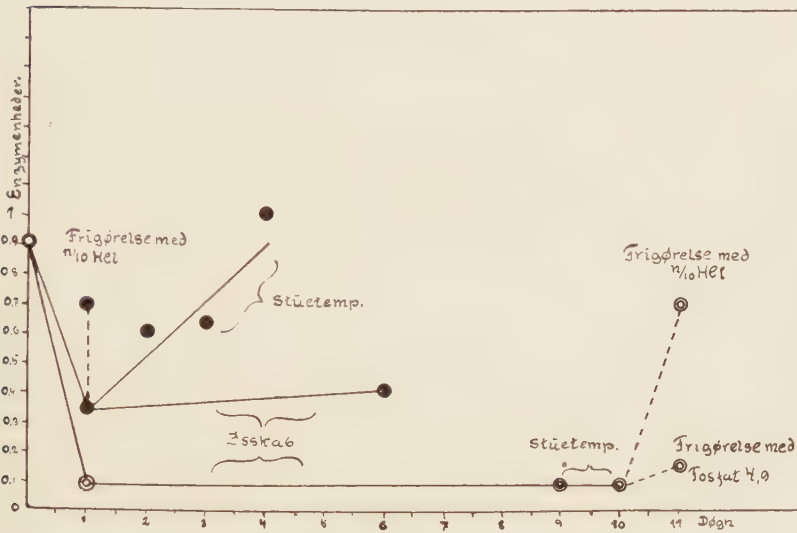


Fig. 4.

Der fandtes altsaa en tydelig Eluering ved $\frac{n}{10}$ HCl, yderligere forstærket gennem Paavirkning af Stuetemperaturen. Et Forsøg med Fortyndingseluering ved samme svagt sure Reaktion gav som Resultat, at Fortyndingen som saadan vel har nogen, men kun ubetydelig Indflydelse.

Yderligere bestyrkes Opfattelsen af Proteolysens betydelige Indflydelse ved følgende Forsøg:

Forsøg XII.

Kunstigt Maaltid, Reaktion p_H 5,9. Beregnet T.E. = 1,9 E.

Efter 24 Timer er 86 % adsorberet. Der gøres Elueringsforsøg

med Fortynding 1—10 med $\frac{n}{10}$ HCl.

1	Tim. efter Fortyndingen findes	73 %
4½	— — — —	94 %

En anden Elueringsprøve henstilles i Thermostat ved 35° C:

¼	Time senere findes	73 %
½	— — —	100 %
1	— — —	100 %
3	— — —	100 %

Ved at gøre dette Forsøg med Maaltider ved andre Reaktionen fandtes overensstemmende Forhold, og den formodede Fordøjelseseluering skulde hermed være bevist, og der foreligger nu en virkelig kvantitativ Metode til Bestemmelse af T.E.

Spørgsmaalet blev dernæst, om en saadan Frigørelsesproces var nødvendig ved reelle Provemaaltider. Der havde med den af Forf. tidligere anvendte Elueringsproces været paafaldende lille — resp. ingen Forskel paa Værdierne for F.E. og T.E. i sure Maaltider, et Forhold, som stod i Modsætning til tidligere Undersøgelser over Encymværdierne i Ewald'ske Provemaaltider (*Rich. Ege* (12), *K. Kjer* (32), *H. K. Rasmussen* (54), *E. Dahl-Iversen* (11)).

Teoretisk maatte man med disse sidste Undersøgelseresultater in mente regne med, at der intet Enzym fandtes bundet i Maaltider med Reaktionen omkring Proteolysens Reaktionsoptimum, da disse jo har været under Paavirkning af en Temperatur omkring 35° i mere end ½ Time i Ventriklen.

De følgende Tal fra en Række forskellige Provemaaltider bekræfter denne Antagelse.

Prøve	pH	F. E.	T. E. I	T. E. II	T. E. III	Differencen mellem F. E. & T. E. III = adsorberet Enzym
1	1,4	12,8	12,5	12,8	13,3	+ 0,5
2	1,6	8	8,1	7,7	8,7	+ 0,7
3	1,8	13,9	14,8	14,4	14,6	+ 0,7
4	1,9	8,2	8,9	8,5	9,1	+ 0,9
5	1,9	10	9,2	9,8	9,8	÷ 0,2
6	2,0	12	11,7	12,1	11,7	÷ 0,3
7	2,0	13	13,6	11,5	11,7	÷ 1,3
8	2,8	4,4	4,9	4,3	4,8	+ 0,4
9	3,0	4,2	4,3	4,6	4,7	+ 0,5
10	4,0	0,75	5,2	6,2	7,2	+ 6,45 = 90% af T. E. III.
11	4,1	0,54	7,4	12,2	12,2	+ 11,66 = 95 - - -
12	5,1	0,6	4,7	10	8,7	+ 8,1 = 93 - - -
13	5,3	$\left. \begin{array}{l} \text{for lidt} \\ \text{til Be-} \\ \text{stemmelse} \end{array} \right\}$	0,93	2,1	2,4	(udgaar)
14	5,9		0	0	0	0
15	7,1	0	0	0	0	0

T.E. I = Bestemmelse lige efter at Elueringen er paabegyndt

(Fortynding 1—10 med $\frac{n}{10}$ HCl).

T.E. II = Bestemmelse efter Eluering 1 Time ved Stuetemperatur.

T.E. III = Bestemmelse efter Eluering $\frac{1}{2}$ Time i Thermostat 35 ° C.

De høje Værdier for F. E. findes, som ventet, i de meget sure Maaltider.

Ved at sammenligne Værdierne for T. E. i de tre Kolonner ses en iøjnefaldende Forskel i Maaltiderne med Reaktion mellem p_H 3 — p_H 6, hvilket stemmer godt overens med Resultaterne fra Adsorptionsforsøgene. I dette Interval ligger de store Adsorptioner, og her er en rigtig gennemført Eluering af Betydning. Tallene i den næstsidste Kolonne, som giver Værdierne for adsorberet Enzym, er fra p_H 1,4 til p_H 3, begge inklusive, og fra p_H 5,9 og ud, i Realiteten = 0.

Forsøget viser, at der, som formodet, intet Enzym er adsorberet i de sure Maaltider ned til den basiske Side af p_H 3,0 og herfra

praktisk talt maximal Adsorption indtil de achyliske Maaltider, hvor der hverken findes Syre eller Enzym.

Elueringen synes fuldstændig, hvad enten man bruger Henstand 1 Time ved Stuetemperatur eller $\frac{1}{2}$ Time i Thermostat ved 35° C, og en saadan Eluering kan kun undlades, hvis Maaltidets Reaktion findes at være surere end p_H 3, og man med Sikkerhed ved, at Maaltidet først er ophentet efter $\frac{3}{4}$ Time. Man maa ikke betragte Resultaterne for de achyliske Prøvemaaltider, som altid gældende for disse Reaktionen; thi som det vil fremgaa senere, kan der meget vel findes Maaltider med ret store Enzymindhold trods total Syremangel. I Klinikken staar man sig derfor ved at gennemføre en Elueringsproces paa alle Maaltider.

Kapitel 4.

Duodenalsaftens Mælkekoagulerende Evne.

Meget ofte vil et Ewalds Provemaaltid være grønlig farvet af Galdetilblanding som Udtryk for en Regurgitering.

Spørgsmaalet om, hvorvidt en saadan Regurgitering virker forstyrrende paa Ventrikelenzymbestemmelserne og i hvor høj Grad, maa rejses.

Fra Litteraturen skal citeres, at *K. Linderstrøm-Lang, H. Holter og A. Søeborg Ohlsen* (36) i et større Arbejde har fundet en meget lille Mængde af en Proteinase i Slimhindesnit fra Duodenum hos Svinet. Man turde ikke med Sikkerhed afgøre, om det drejede sig om Pepsin.

W. D. Halliburton og D. H. de Souza (26) kunde paavise en Ændring af Mælkens Viscositet ved Tilsætning af Pancreassekret; nogen egentlig Koagulation skulde der ikke være Tale om.

A. Clementi (10) fandt, at Galdetilblanding til Hundemavesaft havde hæmmende Virkning paa Løbevirkningen fra en Koncentration af 10 % og derover.

Man vil efter dette ikke kunne forvente en Forøgelse af den koagulerende Evne som Følge af en Regurgitering, men derimod en Nedsættelse som Følge af 1) simpel Fortynding, 2) Galdetilblanding. Dertil kommer 3) destruktiv Virkning gennem Tarmindholdets Reaktion, som skal ligge omkring p_H 7,07 ifølge *E. Gotschlich*.

Større Mængder Tarmsaft er der næppe Tale om; og at Galdekonzentrationen skulde kunne naa saa store Værdier som 10 %, kan man vist se bort fra saavel som fra Fortyndingen. Der skal

her bemærkes, at i de fraktionerede Prøvemaaltider, som Forf. har undersøgt, saas ingen Virkning af pludselig optrædende Galdetilblanding. Som bekendt har Ewalds Prøvemaaltid og Ventrikelsekretet selv ret kraftige Stødpudeegenskaber. *J. Christiansen* (7) angiver, at Peptonernes Basebinding vistnok er større end Syrebindingsevnen, saaledes at Tarmsaftens basiske Reaktion hurtig vil udlignes og den destruktive Virkning herigennem begrænses til at blive ganske lokal.

Forf. har — for at danne sig et Begreb om Tarmsaftens koagulerende Evne — gjort følgende Forsøg:

Forsøg XIII.

En Patient sonderedes med Einhorn's Duodenalsonde. Teknikken var den af *T. Christiansen* (9) anbefalede.

Efter 12 Timers Faste nedførtes Sonden, og med Mellemrum aspireredes Sekretprøver ved Hjælp af en 20 cm³s Recordsprøjte. Efter 1½ Times Forløb befandt Sondespidsen sig i Duodenum, idet der herefter aspireredes større Mængder klart, letflydende, ravgult Tarmsekret.

- | | |
|---------------------------|---|
| I. Prøve: Ventrikelsekret | p _H 2,3 — Enzymindhold = 6,6 E. |
| II. Prøve: Duodenalsaft | p _H 6,4 — Enzymindhold = 0,13 E. |

Duodenalsaftens koagulerende Evne er ubetydelig i Forhold til Ventrikelsaftens, og det forekommer rimeligt at antage, at det drejer sig om fortyndet Ventrikelsaft.

Forsøg XIV.

Paa en anden Patient udførtes ligeledes Duodenalsondering; men her suppleredes med den af *Olav Hansen* (27) anbefalede Injection af Sol. magnii sulfat., der skal virke stimulerende paa Sekretionen, navnlig af Galde.

- | | |
|---------------------------|---|
| I. Prøve: Ventrikelsekret | p _H 6,8 — Enzymindhold = 3,4 E. |
| II. Prøve: Duodenalsaft | p _H 7,3 — Enzymindhold = 0,01 E. |
| III. Prøve: Duodenalsaft | p _H 7,6 — Enzymindhold = 0,01 E. |
| IV. Prøve: Duodenalsaft | p _H 7,3 — Enzymindhold = 0,01 E. |

Ogsaa her findes meget smaa Mængder mælkekoagulerende Enzym i Duodenalsaften.

Der skal iøvrigt til det sidste Forsøg bemærkes:

At Ventrikelsekretets Enzymindhold er mindre end normalt, og Reaktionen næsten neutral, kunde tænkes at skyldes den af *E. Dahl-Iversen* (11) paaviste nedsatte Ventrikelfunktion efter Cholecystectomi, idet Patienten for flere Aar siden havde faaet Galdeblæren fjernet. Der blev taget Prover hvert 5. Minut, da Sonden var i Duodenum. I Begyndelsen fyldte 20 cm³ Sprøjten sig let, men efter 15 Min. aftog Sekretionen kendeligt. Paa intet Tidspunkt var Galdefarven kendeligt stærkere end ved de første Tyndlarmsprover inden Injectionen af Magniumsulfat.

Begge Forsøg giver en Bekræftelse af Formodningen om en meget ringe koagulerende Evne i Duodenalsaften.

Kapital 5.

Den endelige Metode til Undersøgelse af Chymopepsin og Prochymopepsin i Ewald's Prøvemaaltid.

Efter i foregaaende Kapitler at have gjort Rede for visse for Metodens Udarbejdelse nødvendige Undersøgelser over Aktivering, Destruktion, Adsorption, Eluering samt over den eventuelle Fejl som kan hidrøre fra Tilblanding af Duodenalsaft, skal som Resultat heraf fremlægges Metodens endelige Udformning.

Idet der i Almindelighed skal henvises til, hvad der tidligere i dette Arbejde er skrevet om Enzymets Forekomst i Ewalds Prøvemaaltid, skal kort resumeres, at Enzym dels kan tænkes at foreligge som Forstadie, det inaktive Enzymogen eller Proenzym, og dels (hyppigst) som det aktive Enzym, som tidligere vist afhængig af den forhaandenværende Brintionkoncentration og maa ske andre endnu ikke fuldt opklarede Faktorer. Endelig kan Enzymet forekomme som bundet Enzym, d.v.s. til Partikler (Franskbrød) bundet Enzym — og som frit Enzym, d.v.s. som Bestanddel i den mellem Partiklerne værende frie Vædske.

Hvad det første Forhold angaar, er der som sagt næsten altid Tale om det aktive Enzym, idet det er forholdsvis sjældent, at Brintionskoncentrationen er saa lav, at Enzymet kan bevares i den inaktive Form. Derfor kan man kun vente at finde Proenzym i Tilfælde af Achlorhydri.

Som det vil fremgaa senere, er det ved Forfatterens Metode uhyre simpelt at maale et eventuelt tilstedeværende Proenzym i Ewalds Prøvemaaltid, saaledes at Undersøgelserne herover i høj Grad er gjort simplere og lettere tilgængelige.

Hvad angaar Spørgsmaalet om frit og bundet Enzym, vil den bundne Mængde fremkomme som Differencen mellem den totale — og den frie Enzymmængde; men det er naturligvis Total-enzymmængden, som har Interesse, hvis man vil danne sig et Begreb om Ventriklens Sekretionsforhold i et foreliggende Tilfælde.

Efter disse almindelige Bemærkninger skal den specielle Fremgangsmaade ved Maalingerne beskrives udførligere.

Følgende 3 Bestemmelser har været ønsket og anvendt i nærværende Arbejde:

I. *Frit Enzym* (F. E.).

II. *Total Enzym* (T. E.).

III. *Bestemmelse af frit Proenzym* (F. Procn.).

I. Bestemmelse af frit Enzym (F. E.).

Nogle faa cm^3 Maaltid centrifugeres haardt i ca. 5—10 Min. Den frie, klare Vædske, (der foroven næsten altid dækkes af en fastere, hvidlig Skive af lettere Maaltidspartikler), hældes forsigtigt over i et andet Glas, saaledes at man uhindret kan afpipettere den ønskede Mængde. Denne Mængde, som sædvanligvis vil være omkring $0,1 \text{ cm}^3$, føres over i et mindre Reagensglas, (vi har anvendt en Type paa 10 cm^3 Længde og almindelig Vidde), hvori i Forvejen er afpipetteret saa meget $\frac{n}{10} \text{ HCl}$, at Enzymopløsningen og $\frac{n}{10} \text{ HCl}$ tilsammen udgør 2 cm^3 . (I foreliggende Eksempel altsaa $0,1 \text{ cm}^3$ Maaltidsvædske + $1,9 \text{ cm}^3 \frac{n}{10} \text{ HCl}$).

Bemærkning:

Som tidligere bemærket, gælder det om saavidt muligt at faa Koagulationsejeblikket til at falde mellem 1—3 Min.; er dette ikke Tilfældet, gøres Prøven om med Mængder, der skønnes at ville ændre Koagulationstiden derhen. Drejer det sig om et meget enzymholdigt Maaltid, vil det være let; men er Maaltidet enzymfattigt, maa man undertiden helt op paa 2 cm^3 . Da det samtidig kan forventes, at Enzymet i et saadant Maaltid, der næsten altid

vil være achlorhydrisk, vil forefindes som Proenzym, maa der aktiveres. Dette opnaas ved at tilsætte $0,2 \text{ cm}^3 \frac{n}{1} \text{ HCl}$ og henstille Blandingen 1 Time, før Koagulationsbestemmelsen udføres paa sædvanlig Vis, idet man nu kan tage hele Portionen, (man ser bort fra den ubetydelige Forøgelse i Vædskemængden hidrørende fra de ekstra $0,2 \text{ cm}^3 \frac{n}{1} \text{ HCl}$); eller hvis det er nok med 1 cm^3 da supplere denne som sædvanligt for at faa Totalrumfang 2 cm^3 med $1 \text{ cm}^3 \frac{n}{10} \text{ HCl}$. I alle Tilfælde, hvor man skal bruge 1 cm^3 eller derover for at faa Koagulation inden for 1—2 Min., bør omtalte Aktivering foretages.

Om Udregning af Enheder se Afsn. om Standardpræparat. Til dette Formaal udføres en Koagulationsbestemmelse med $0,2 \text{ cm}^3$ af den tidligere omtalte Standardpepsinopløsning + $1,8 \text{ cm}^3 \frac{n}{10} \text{ HCl}$). Denne Koagulationsbestemmelse foretages i umiddelbar Tilslutning til Koagulationsbestemmelserne paa Prøvemaaltidet.

II. Bestemmelse af total Enzym (T. E.).

Efter forud at have rystet Prøvemaaltidet kraftigt, saa Franskbrødspartiklerne findes ligeligt fordelte, afpipetteres 1 cm^3 med en dertil specielt indrettet Pipette med en bred Udlobsaabning. (man kan skære Spidsen af en Pipette med Udløbsmærke); den afpipetterede 1 cm^3 blandes med $9 \text{ cm}^3 \frac{n}{10} \text{ HCl}$ og henstilles ca. 1 Time ved Stuetemperatur eller $\frac{1}{2}$ Time i Thermostat 35° C. for at frigøre eventuelt bundet Enzym og aktivere eventuelt Proenzym. Koagulationstiden maales som beskrevet under Bestemmelse af F. E. Ved Udregningen erindres om den foretagne Fortynding 1—10.

Bemærkning:

Ved meget smaa Enzymmængder vil man, selv om der anvendes 2 cm^3 (svarende til $0,2 \text{ cm}^3$ ufortyndet Maaltid), komme op paa en Koagulationstid over 10 Minutter, men — som tidligere omtalt i Kap. II. — er Metodens Fejlbredde $\pm 10 \%$ kun gældende

for Koagulationstider omkring 2 Minutter. Derfor, og fordi det vil dreje sig om Mængder uden praktisk Betydning for Klinikken, anbefales det at regne Enzymværdien for 0, naar Koagulation ikke er indtraadt efter 10 Min.s Forløb. Er det af en eller anden Grund ønskeligt at faa en Bestemmelse paa Maaltider med saa smaa Enzymmængder, som her er Tale om, kan det lade sig gøre ved til 1,8 cm³ af Maaltidet at sætte 0,2 cm³ $\frac{n}{1}$ HCl. Prøven vil herved blive saa enzymholdig, at en Koagulation kan indtræde inden for 10 Minutter, hvis det da ikke drejer sig om Mængder < ca. 0,01 E. Men herved bestemmes naturligvis kun den frie Enzymmængde (F, E.) + noget af den til ikke-proteiner adsorberede Enzymmængde.

Forsøg har vist, at det ingen Rolle spiller, om man af Fortyndingen tager Prøver af den frie Vædske eller efter Oprystning af Bundfaldet.

III. Bestemmelse af frit Proenzym (F. Proen.).

Af den under I. omtalte klare Vædske, vundet ved Centrifugering af Maaltidet, afpipetteres en passende Mængde, f. Eks. 0,1 cm³.

I Stedet for at supplere med $\frac{n}{10}$ HCl til 2 cm³, som vilde have Aktivering til Følge, sættes HCl-Supplementet direkte til Mælkestødpudefblandingen. Man faar saaledes 0,1 cm³ Maaltidsvædske i det lille Glas og 11,9 cm³ Mælke-Stødpude-HCl i det andet. Den øvrige Fremgangsmaade er den samme som tidligere.

Den fundne Enzymmængde er i dette Tilfælde Mængden af præformeret Enzym — denne subtraheret fra Tallet fra en almindelig Bestemmelse af frit Enzym giver Mængden af frit Proenzym.

Bemærkning:

Der kan blive Tale om frit og bundet Proenzym; men Forf. har ikke undersøgt disse Forhold nærmere.

Iøvrigt har hele Spørgsmaalet om Proenzym nærmest kun teoretisk Interesse.

Til Slut skal bemærkes, at Metoden tidligere har været offentliggjort noget anderledes i en kortere Meddelelse (42); men Forf. var paa det Tidspunkt bl. a. ikke klar over Proteolysens Betydning for Elueringen.

Kapitel 6.

Forholdet mellem Syre og Enzym.

Som omtalt i Indledningen var Spørgsmaalet om Forholdet mellem Syre og Enzym i Ventrikelsekret den egentlige Motivering til nærværende Arbejde. Det skal gentages, at det jo er forskellige Celler med delvis forskellig Lokalisation, der secernerer Syre og Enzym. Dette velkendte Forhold har for Svineventriklens Vedkommende for ganske nylig faaet et meget detailleret Supplement gennem det tidligere citerede Arbejde af *K. Linderström-Lang, H. Holter og A. Søeborg Ohlsen* (36), hvor Enzymfordelingens Forhold til den histologiske Struktur er undersøgt. De fandt bl. a., at de relative Mængder af Saltsyre og Pepsin var størst i Fundusdelen, og at der ingen Saltsyre fandtes i Pylorus, men derimod en ringere Mængde Pepsin.

Hvad nu Sekretionen angaar, saa findes der Undersøgelser, som viser, at Syre og Enzymsekretionen foregaar parallelt. Saaledes hævder *A. C. Liu, I. C. Yuan og R. K. S. Lim* (37), at der med konstante Prøvemaaltider hos Hunde findes konstante Sekretionsforhold for Syre og Pepsin.

K. Ph. Becker (5) har paa 39 Patienter med Anæm. pernicios. og Carcinom fundet, at Pepsinsekretionen og Syresekretionen var paralleltforløbende; Pepsin manglede fuldstændig, naar Syren manglede.

E. R. B. Smith og G. R. Cowgill (57) mener, at der er et konstant Forhold mellem Syre og Pepsin trods Variation i Fodens Proteinindhold. Forsøgene er udført med Hunde.

Michaelis (45) fandt i et ældre Arbejde, at der er Parallelitet mellem Løbe og Totalsyre. (Bemærkninger til dette Arbejde se tidligere Kapitel I, Afsnit II).

Paa den anden Side hævder *O. M. Helmer, P. J. Foutz og L. G. Zerfas* (28), at der ikke er Parallelitet mellem Syre- og Enzymsekretionen, ligesom *K. Roholm* (55) ikke finder Parallelisme i fastende Ventrikelsekret hos Mennesker. Videre omtaler *Iwao Malsuo* (41), at man ved Udskillelse af Farvestof i Ventrikler hos Hunde med Pawlov'ske Fistler ser Parallelitet mellem Farvestofmængde og Saltsyre, men ikke mellem disse og Pepsinsekretionen. Længere henne i Arbejdet omtales at man efter Beskadigelse af Ventrikellidderne med 5—10 % Svovlsyre eller Natriumhydroxyd i ca. 2 Min. fandt Tilfælde med bevaret Syresekretion men 0 Pepsin og i eet Tilfælde helt normal Syresekretion, men meget ringe Pepsinmængde (Pepsinbestemmelse: Fuld-Levisons Metode, Totalaciditetsbestemmelse: Titration med $\frac{n}{100}$ NaOH og Phenoltaleinindicator).

Det skulde — som antydtes i Indledningen — synes indlysende, at det vil have sin Interesse at undersøge, om visse Ventrikellidder giver særlige Syre-Enzymforhold f. Eks. Parallelitet eller ikke Parallelitet; i hvert Fald er der teoretisk Mulighed for Paavirkning resp. Ophævelse af den ene Sekretion uden Paavirkning af den anden.

Denne Teori støtter sig bl. a. paa Undersøgelser fra Udlandet. *A. Gilman og C. R. Cowgill* (22) fandt, at den relative Pepsinmængde faldt med Sekretionsstigningen efter Histamininjection paa Hunde, hvilket stemte overens med Undersøgelser af *Bloomfield og Polland* (Lit. fra ovenn. Arbejd. (22)). Men disse sidste havde fundet, at den absolute Mængde Pepsin var steget (Forsøgene udførte paa Mennesker). *Gillman og Cowgill* viste nu, at der var en primær Stigning de første 15 Minutter, men derefter et Fald parallelt med Faldet af Neutralklorider. Den primære Stigning forklarede som en Renskyldning af Slimhinden med den forøgede Sekretmængde. *H. C. Chang og H. L. Chang* (65) finder ligeledes Stigning i Syresekretionen efter Histamininjection paa normale Mennesker.

K. Kjer (32) og *H. K. Rasmussen* (54) søgte ved Hjælp af Eges Modifikation af Fulds Pepsinbestemmelsesmetode at finde Forskel i Syre-Pepsinforholdene ved Ventrikellidder hos Mennesker. Noget senere undersøgte *E. Dahl-Iversen* (11), om der hos 2 normale

Mænd ved gentagne Ewaldske Prøvemaaltider fandtes Parallelitet mellem Syre og Enzymsekretionen. Ogsaa Dahl-Iversen anvendte Eges Metode.

De to første Undersøgere turde intet bestemt sige med Hensyn til det specielle Spørgsmaal om Parallelitet eller ikke Parallelitet mellem Syre- og Enzymsekretionen; men til Afgørelse af dette Spørgsmaal synes Forf. heller ikke det er heldigt at bruge Prøve- maaltider fra Patienter, hvis Ventrikellidelse netop formodes at have ændret Sekretionsforholdene.

Dahl-Iversens Materiale synes bedre egnet hertil. Han mente ud fra sine Undersøgelser at kunne benægte Parallelitet.

Forf. har i foregaaende Kapitler gjort opmærksom paa visse Forhold vedrørende Eges Metode, som menes at kunne give urig- tige Bestemmelser, og dette gælder selvsagt over for Arbejder, hvortil Eges Metode er anvendt; men iøvrigt henvises interesserede til et nylig offentliggjort Arbejde (44), hvori findes udførligere Kritik af ovenfor citerede Arbejder.

R. Vanzant, A. E. Osterberg, W. C. Alvarez og A. B. Rivers (59) fandt ved Undersøgelse af Ewalds Prøvemaaltider fra 85 nor- male en god Correlation mellem Totalsyre og Pepsin. Ser man paa den grafiske Fremstilling, ligner den ganske den grafiske Fremstilling, man faar ved Benyttelsen af Dahl-Iversens Tal, (gen- givet i dette Kap. Afsnit III a).

Iøvrigt mener de, at Enzymværdierne er værdifuldere end Syreværdierne. De pointerer, at Syre-Enzymcorrelationen kan bry- des, og viser det ved at udregne Syre-Enzymkoefficienten under normale Forhold, efter Histamininjection og anden Paavirkning, det viser sig da, at Koefficienten varierer overordentlig.

Men i intet af Arbejderne interesserer man sig for Eluerings- spørgsmaalet, men nøjes med at konstatere, at Tilblanding af for- skellige Stoffer som Albuminstoffer etc. hammer Pepsinvirknin- gen, og formoder, at det drejer sig om Adsorption. Da samtidig mange af de undersøgte Maaltider har Reaktionen, der begunstiger Adsorptionen, bliver deres Materiale herved noget svækket. Til dette Arbejde skal Forf. senere vende tilbage, men forinden skal omtales nogle Forhold vedrørende Syremaalingerne og Histamin- virkningen.

I. Syremaalingerne:

Om Begreberne fri Syre og Totalsyre skal i Almindelighed henvises til *J. Christiansens Arbejde* (7), hvori findes en fyldig Oversigt med Gennemgang af de forskellige Indicatorer og deres Betydning. Denne Forfatter naar i sit Arbejde til det velkendte Resultat, at Günzburgs Reagens burde foretrækkes til Bestemmelse af den frie Saltsyre, og Lakmus skulde anvendes til Bestemmelse af Totalsyren. Iøvrigt anbefaledes den elektrometriske Titration.

Rich. Ege (14) har i et senere Arbejde vist, at man faar den rette Værdi for den i Ventriklen secernerede Mængde Saltsyre ved at titrere det ophentede Prøvemaaltid ned til den Reaktion, som Maaltidet havde før Indtagelsen. Gennem Forsøg herover fandtes denne Reaktion at være p_H 5,6, og han anbefaler at bruge Brom-Cresol-Purpur som Indicator, idet man skal titrere til den Farve, et kunstigt Maaltid uden Syre giver Indicatoren.

Forsøgsvis anvendte Forf. af nærværende Arbejde den elektrometriske Titration. Hertil anvendtes det omtalte Betriebs-Ionometer. Forf. fandt i Overensstemmelse med R. Ege, at et Ewalds Prøvemaaltid før Indtagelsen havde en Reaktion svarende til p_H 5,6.

Som omtalt hos *Bent Andersen* (3) findes i selve Ventrikelsekretet Stødpuder. Men som det fremgaar af B. A.'s Undersøgelser, er Værdien ret lille og vil kunne regnes for at være endnu mindre i Ventrikelsekretet fra voksne Mennesker, saaledes at Indflydelse stammende herfra bliver uvæsentlig i Sammenligning med selve Prøvemaaltidets Stødpudevirkning, som det derfor først og fremmest gælder om at tage Hensyn til, hvilket netop opnaas ved en Titration til Prøvemaaltidets Egenreaktion p_H 5,6. Under Titration med $\frac{n}{10}$ NaOH holdtes Ionometrets Elektroder stadig i det kinhydrontilblandede Prøvemaaltid.

Resultaterne gengives grafisk paa følgende Kurver.

Kurverne er — som ventet — ganske jævne, med lidt stejlere Forløb i Begyndelsen og derpaa praktisk talt retlinede, dannende en Vinkel paa ca. 30° med Abscissen. Navnlig denne ved Prøvemaaltidets Egenreaktion er Forløbet retlinet og parallelt med de øvrige. Fordelen ved denne Titreringsmetode er, at man herved

faar alle Værdier for gængse Indicatorer, og navnlig fik man en sikker Bedømmelse af Totalsyren; men da Teknikken var ret besværlig og ikke i det væsentlige gav bedre Resultater end den af R. Ege foreslaaede Titration med Brom-Cresol-Purpur som Indikator, gik Forf. over til sidstnævnte Metode, idet 5 cm³ godt op-
rystet Maaltid, afpipetteret med Pipette med afskaaren Spids, titreredes til den Farve, et kunstigt Maaltid meddelte Indicatoren.

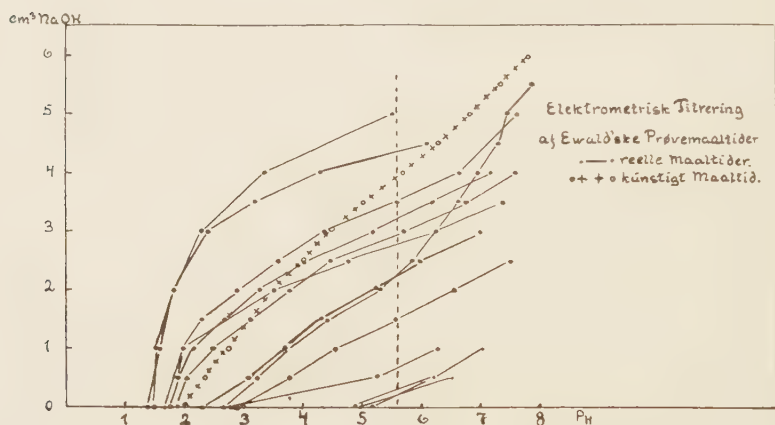


Fig. 5.

Til Mælkesyrebestemmelserne, som er foretagne i Tilfælde hvor det skønnedes paakrævet, skal bemærkes:

Dahl-Iversen har fundet, at der næsten altid fandtes Reaktion for Mælkesyre i Prøvemaltider, maalt ved den af R. Ege (13) angivne Metode med Udrystning i Æther, men gav iøvrigt ingen nærmere Forklaring paa dette Forhold.

Forf. har ved Titration af kunstige, frisk tilberedte Maaltider faaet Titrationstal for Mælkesyre: 8, ved gentagne Forsøg.

For nu at finde hvilken Bestanddel i Maaltidet, der var Aarsagen, er de enkelte Komponenter undersøgte, hvilket gav følgende Resultater:

1. Kunstige Ewalds Prøvemaltider	Mælkesyretal:	8
2. Bestemmelser paa 5 cm ³ $\frac{n}{10}$ HCl	—	0

- | | |
|---|-------------------|
| 3. Kunstige Maaltider uden Syre og Enzym,
best. af Krydder og dest. H ₂ O | Mælkesyretal: 4—8 |
| 4. Best. paa det benytt. Enzympræparat gav | — 0,3 |
| 5. Kunstige Maaltider, hvor Pepsinpræp. var
filtr. Ewald. | — 8 |
6. Ved Tilsætning af kendt Mælkesyremængde
til kunstigt Maaltid fandtes stadig lidt mere
end den tilsatte Mængde (ca. 5 %).

Forf. mener heraf at kunne slutte:

Mælkesyretal op til 8 er en systematisk Fejl stammende fra Krydderen, formodentlig organiske Syrer, som ved Udrystning med Æther gaar over og saaledes titreres med under en Mælkesyrebestemmelse. Man bør derfor subtrahere 8 fra det fundne Mælkesyretal for at korrigere.

II. Syre-Enzymforhold i Hundeventrikelsekret efter Histamin-injection.

Forfatteren skal først omtale nogle Forsøg med Hundeventrikelsekret:

Som Forsøgsdyr benyttedes en mellemstor Hunhund. I Æther-narkose anlagdes en Ventrikulostomi omtrent paa Midten af Ventriklens Forvæg og med Tobakspoesuturer fæstnedes en stor Metalkanyle, som førtes ud gennem Bugvæggen og lukkedes med en almindelig Korkprop. Den Pawlowske Fistel viste sig at fungere ideelt, og Dyret har været anvendt til flere Forsøg.*)

Forsøg XV a.

I. Fastende Sekret	1,4 E.
II. Efter 2 Stk. Kød	0,18 E.
III. — 3 — —	0,27 E.
IV. — 5 — —	0,33 E.

Man finder jævnt tiltagende Enzymindhold efter Kødfodring.

*) For Raadgivning og Assistance ved Operationen takkes Prof. E. Lunds-gaard.

Forsøg XV b.15 Min. efter 1 cm³ Histamin (Roche) subcutant.

I. Portion	0,44 E. Br.-Cr.-P.	77	$\frac{\text{Løbe}}{\text{Pepsin}} = 0,14$
II. —	0,27 E. —	104	— = 0,13
III. —	0,19 E. —	130	— = 0,15
IV. —	0,12 E. —	(ved et Uheld ødelagt)	

Enzymindholdet aftagende, Syreværdierne tiltagende, idet Br.-Cr.-P.-tallet steg fra 77 til 130.

Forsøg XV c.

(kombineret Forsøg).

	Opsamlet Sekretmængde		Enzymmængde		pH	$\frac{\text{Løbe}}{\text{Pepsin}}$
	total	pr. Minut	pr. cm ³	pr. Minut		
I. Port. eft. Kød.	—	—	1,1 E	—	4,4	0,21
II. » » »	—	—	2,4 E	—	1,9	0,14
III. » 5. Min. efter Hist.inj.	8,8 cm ³	1,8 cm ³	1,3 E	2,3 E	1,5	0,12
IV. Port. 11. Min. efter Hist.inj.	9,0 —	2,3 —	0,8 E	1,8 E	1,3	0,17
V. Port. 16. Min. efter Hist.inj.	14,5 —	2,9 —	0,3 E	0,9 E	1,3	0,16

Af sidste Forsøg fremgaar:

- 1) Efter Kødfodring stigende Enzymmængde som ved Forsøg a.
- 2) Efter Histamininjection faldende relativ Enzymmængde som ved Forsøg b), men tillige paavises faldende Enzymmængde pr. Minut.

3) Samtidig med stigende Brintionkoncentration findes tiltagende Sekretmængde pr. Minut, altsaa stigende Syresekretion.

4) Sidste Kolonne, sammenholdt med sidste Kolonne i Forsøg b) giver Værdien for $\frac{\text{Løbe}}{\text{Pepsin}}$ hos Hunden*).

*) Pepsinbestemmelserne udførte af J. Obel.

Som vist af *H. Holler* og *B. Andersen* (31) i et større Arbejde er $\frac{L}{P}$ konstant hos Hunden; ovenstaaende Forsøg viser, omend ikke nogen særlig god, saa dog en nogenlunde Overensstemmelse hermed, naar der ses bort fra enkelte af Værdierne.

Resumé af Forsøgene:

Der ses en forøget Syreproduktion og nedsat Enzymproduktion efter Histamininjection, ganske som vist af *A. Gilmann* og *C. R. Cowgill* (22). Forf. til nærværende Arbejde har medtaget Forsøg for at vise, at denne Overensstemmelse ogsaa gælder, naar Løbeaktiviteten benyttes som Maal for Enzymværdierne.

III. Forholdet mellem Syre- og Enzymsekretion hos Mennesker:

Benytter man Tallene fra *Dahl-Iversens* tidligere citerede Arbejde (11) til en grafisk Fremstilling, hvor Ordinaten repræsenterer Brom-Cresol-Purpurtallene, og Abscissen Enzymværdierne (Enzymtallene sammenlignelige med Forf.s efter Multiplication med 10) faas følgende Figur:

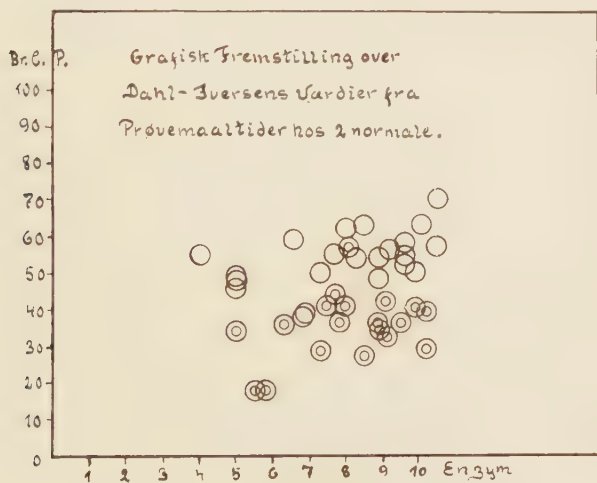


Fig. 6.

Omstaaende grafiske Fremstilling, hvor $\bigcirc$ svarer til Forsøgspersonen G. F., og $\odot$ svarer til N. H. hos *Dahl-Iversen* (11) maa umiddelbart blive en Bekræftelse af denne Forfatters Benægtelse af Parallelitet mellem Syre- og Enzymsekretion, da en saadan Parallelitet vilde vise sig ved, at Punkterne faldt paa en ret Linie.

Man maa imidlertid skelne mellem to Ting: 1) hvorledes Forholdene vilde findes, dersom der var absolut Parallitet og ingen forstyrrende Momenter fandtes, og 2) hvilke forstyrrende Momenter findes.

Ad 1): Absolut Parallelitet vilde give en fast Kvotient mellem Syre- og Enzymværdierne, udsat i et Koordinatsystem vilde Værdierne fra en Række Prøvemaaltider falde paa en ret Linie.

Ad 2): Det drejer sig om et Sekret, som blandes op med et Prøvemaaltids Bestanddele i en bevægelig Cavitæt, der rytmisk staar i Forbindelse med Digestionskanalens øvrige Afsnit, og som desuden i Ventriklen er underkastet Diffusions- og Neutralisationsforhold, der ikke er helt klarlagte.

Det vil derfor være klart, at selvom der findes fuldstændig Parallelitet, kan man ikke vente at finde den udtrykt i Værdierne fra Ewaldske Prøvemaaltider. Naar dertil kommer en ret stor Unøjagtighed i Bestemmelserne, navnlig hvad Syreværdierne angaar, og da især, naar det drejer sig om smaa Mængder, (Følgerne heraf maa blive, at Kvotienten er for usikker en Værdi, hvor Brom-Cresol-Purpurtallene er under 10), vil det være forstaaeligt, at en Besvarelse af Spørgsmaalet om Parallelitet eller ikke Parallelitet ikke kan ventes ad denne Vej, og som Forholdene ligger, er Problemet næppe modent til Løsning endnu.

Der vil derfor kun kunne ventes nogle Oplysninger om, hvorledes Syre-Enzymkvotienten forholder sig i forskellige Tilfælde, og ud fra dette Synspunkt ønsker Forf. de følgende Meddelelser betragtet.

Forf. prøvede først at undersøge et større Antal Ewald'ske Prøvemaaltider uden Hensyn til, om de var fra syge eller sunde, ganske som K. Kjer og H. K. Rasmussen. Resultaterne herfra blev — udsat i Koordinatsystem — lige saa usikre som deres, til Trods

for at Enzymbestemmelserne skulde være nøjagtigere ved Anvendelse af Forf.s Metode.

Et langt bedre Sekretionsbillede end Ewalds Prøvemaaltid kan give faas ved en fraktioneret Ophentning. I det tidligere citerede Arbejde af *K. Faber, Holst og Norgaard* (21) bestaar Materialet af 159 saadanne fraktionerede Maaltider, og her findes (maaske som Følge af at Pepsinbestemmelserne er udførte med den lidet nøjagtige Mett'ske Metode) en iøjnefaldende Parallelitet mellem Kurverne for Syre- og Enzymværdierne. Med Resultaterne fra dette Arbejde in mente gjorde Forf. nogle Undersøgelser med fraktionerede Maaltider paa normale.

a) *Forholdet hos normale.*

Forsøg XVI.

For saa vidt muligt at faa normalt Ventrikelsekret, tog Forf. fraktionerede Prøvemaaltider paa 5 raske unge Mennesker (Volontører), som benægtede nogensinde at have haft dyspeptiske Symptomer. Teknikken var i store Træk den af *K. Faber, Holst og Norgaard* (21) anbefalede. Efter nogle Forsøg med Franskbrødsmaaltider gik man over til Havresuppemaaltider, da disse langt lettere passerende den tynde *Ryles* Sonde og herved tillod en bedre Blanding.

Om Enkelthederne skal følgende oplyses:

Efter 12 Timers Faste nedførtes Sonden, og Ventriklen sugedes saa vidt muligt tom. Derefter indtoges 50 cm³ »utillavet« Havresuppe og med ca. 1 Kvarters Mellemrum sugedes ved Hjælp af en 20 cm³ Recordsprøjte noget Maveindhold frem og tilbage en 5—10 Gange (Blanding), hvorefter en afmaalt Prøve overførtes i Reagensglas og Tiden noteredes. Der blev taget Prøver indtil Ventriklen atter var tom (eller Forsøgspersonens Taalmodighed bristede).

Sch.-J.: 21 Aar.

	Mængde	Kongo*	Br.-Cr.-P.	pH	T. E.	T. E.
						Br.-Cr.-P.
Fastende I	6 cm ³	30	38	—	20,7	0,54
— II	8 —	26	34	2,0	18,6	0,55
— III	6 —	10	26	—	18,3	0,7
1 Kvarter efter Start	18 —	0	4	3,9	7	—
2 — — —	16 —	0	0	5,2	3,5	—
3 — — —	17 —	0	4	4,1	4	—
4 — — —	18 —	20	22	2,1	8,1	0,36
5 — — —	16 —	20	20	1,9	7,5	0,38
6 — — —	10 —	24	28	2,0	15,8	0,56

E. M. N. 20 Aar (nervøs).

Fastende Sekret	10 cm ³	0	2	—	6	—
1 Kvarter efter Start	14 —	0	2	5,6	1,8	—
2 — — —	12 —	0	6	4,8	5	—
3 — — —	18 —	0	0	6,5	1,3	—
4 — — —	12 —	0	0	7,3	0,4	—
5 — — —	12 —	0	2	6,3	2,3	—
6 — — —	16 —	0	0	7,2	0,1	—
7 — — —	12 —	0	0	7,6	0,4	—
8 — — —	12 —	0	0	7,9	0,04	—

H. H. 20 Aar.

Fastende I	20 cm ³	50	58	1,6	20	0,35
— II	14 —	50	58	1,5	20,6	0,36
— III	16 —	50	50	1,6	19,7	0,39
— IV	5 —	—	—	1,8	18,6	—
1 Kvarter efter Start	16 —	10	20	2,2	8	0,40
2 — — —	16 —	35	40	1,6	13	0,33
3 — — —	16 —	40	42	1,6	14	0,33
4 — — —	13 —	20	26	1,8	6,9	0,27
5 — — —	15 —	20	28	1,9	11,8	0,44

*) Her og i alle Tilfælde, hvor Havresuppe anvendes, er tilrøret ned til den Farve, som Havresuppe uden Syretilsætning (p_H 6,3—6,5) meddeler Indikatoren.

O. R. 19 Aar.

	Mængde	Kongo	Br.-Cr.-P.	pH	T. E.	T. E. Br.-Cr.-P.
Fastende Sekret I ..	20 cm ³	20	34	2,0	24,4	0,72
— — II ..	16 —	10	16	3,0	16,2	1,0
1 Kvarter efter Start	15 —	0	0	5,8	1,7	—
2 — — —	17 —	10	20	3,8	7,2	0,36
3 — — —	16 —	20	24	1,9	7,4	0,31
4 — — —	17 —	30	30	1,7	9,4	0,39
5 — — —	18 —	40	42	1,5	15,3	0,36
6 — — —	16 —	40	48	1,4	20	0,42
7 — — —	18 —	50	56	1,4	22,3	0,40
8 — — —	17 —	50	54	1,4	24,9	0,46
9 — — —	19 —	55	60	1,3	27,9	0,46
10 — — —	11 —	55	60	1,3	29,4	0,49

B. P.: 21 Aar (nervøs):

Fastende Sekret I ...	12 cm ³	0	20	3,9	9,5	0,47
— — II ..	12 —	0	0	7,9	0	—
1 Kvarter efter Start	20 —	0	0	7,2	0,9	—
2 — — —	20 —	0	0	6,3	0,6	—
3 — — —	19 —	0	0	6,8	1,0	—
4 — — —	18 —	0	0	7,0	0,9	—
5 — — —	16 —	0	8—10	3,8	3,5	0,37
6 — — —	12 —	0	2	6,3	2,4	—

Det fremgaar, at der hos samme Individ er stor Forskel i Værdierne, og ligeledes er der stor Forskel fra Individ til Individ. Der synes endvidere at være Forskel paa Q^{*)} i fastende Sekret og senere, naar Sekretionen formodes at være etableret som Følge af Prøvemaaltidet, men Gangen er ellers den, at der fra dette Fald i Q-Værdien kommer jævn Stigning afbrudt af nogle pludselige Spring.

Hos nervøse ses store Spring baade i Syre- og Enzymværdierne.

*) Værdien er ikke udregnet, hvor den er for usikker, d. v. s. 0—5 Syre.

Hvad disse Spring i Værdierne angaar, saa forklarer *Faber, Holst og Norgaard* dem som foraarsagede af Regurgiteringen. Denne Forklaring mener Forf. ikke at kunne tiltræde; thi for det første fandtes der Spring, hvad enten Prøven var galdefarvet eller ej. For det andet maa, som omtalt under Kap. V, Regurgiteringens Virkning blive 1) en Fortynding, der rammer baade Syre- og Enzym, og som iøvrigt vil være af meget lille Virkning, 2) en Neutralisation af Syre, 3) en Enzymdestruktion, der kun kan tænkes at finde Sted i Løbet af kortere Tid, naar Reaktionen bringes helt ned til p_H 7 — p_H 8.

En saa stor Forskydning maa kræve større Kvanta Duodenalsaft end Regurgiteringen — Forf. bekendt — repræsenterer, eller den vil være til Stede i saa kort Tid, at Destruktionen udebliver, eller i hvert Fald bliver et lokalt Fænomen, som ingen Rolle spiller for T. E. Værdien. Forf. mener, Springene snarere skyldes Ventrikelindholdets uensartede Kvalitet grundet paa den træge Blandingsproces og langsomme Diffusion paa den ene Side — og den stadige Sekretion paa den anden Side. Den enkelte Prøve giver muligvis ikke nogen korrekt Oplysning om Ventrikelindholdets gennemsnitlige Sammensætning, idet man, trods det at der søges etableret Blanding ved at suge Prøven frem og tilbage 5—10 Gange, ikke kan have nogen Garanti for, at en saadan Blanding er opnaaet.

Gøres der som i det følgende Eksempel n Cl^- Bestemmelser paa de enkelte Fraktioner, giver det yderligere Grund til at tvivle om Regurgiteringen som Aarsag til Springene.

12 Aar (Diagn.: Adipositas). Franskbrødsmaaltid.

	Kongo	Br.-Cr.-P.	p_H	T. E.	n Cl^- *)
Fastende Sekret	14	28	2,4	5,7	0,089
1 Kvarter efter Start ...	0	6	4,7	0,6	0,038
2 — — — ...	2	10	4,3	0,9	0,041
3 — — — ...	0	2	5,2	0,5	0,036
4 — — — ...	0	5	4,3	0,4	0,038
5 — — — ...	10	24	2,8	2,4	0,055
6 — — — ...	14	30	2,5	3,2	0,063
7 — — — ...	14	27	2,9	2,2	0,054

	Kongo	Br.-Cr.-P.	pH	T. E.	n Cl : *)
8 Kvarter efter Start ...	18	22	2,7	3,8	0,059
9 — — — ...	18	20	2,7	4,3	0,059
10 — — — ...	8	10	3,3	3,9	0,059
11 — — — ...	15	15	2,7	6,5	0,066
12 — — — ...	0	6	4,1	4,7	ikke bestemt
13 — — — ...	0	2	5,2	4,7	0,041
14 — — — ...	5	10	3,2	3,2	0,038
15 — — — ...	14	15	2,5	6,3	0,054

*) nCl÷ Bestemmelserne udført af F. Schönheyder. Disse Tal er ikke umiddelbart sammenlignelige med Totalsyretallene; for at blive dette, maatte f. Eks. Syren regnes i Normalitet ligesom Total n Cl÷.

Paralleliteten vil være paafaldende. Springet findes baade i Totalsyren og i n Cl÷ Værdien. Dette taler imod en Neutralisation (Regurgitering); en saadan vilde paavirke Totalsyreværdierne, men lade n Cl÷ Værdierne upaavirkede.

Forholdet mellem

<u>Total Klor</u> Totalsyre	<u>Total Enzym</u> Totalsyre
3,2	0,2
6,3	0,1
4,1	0,9
—	—
—	0,08
2,3	0,1
2,1	0,11
2,0	0,08
2,7	0,17
2,9	0,21
5,9	0,39
4,4	0,43
—	0,78
—	—
3,8	0,32
3,6	0,42

Desuden ses af ovenstaaende Tabel, at $n\text{ Cl}^+$ Værdierne ikke giver væsentlig bedre Parallelitet med Enzymsekretionen end Totalsyre værdierne, og endelig vil det fremgaa, at der i de første Fraktioner, som er ophentede i Forsøgets første 1% Time, er en meget udpræget Parallelitet mellem Syre- og Enzymsekretion.

Det derefter indtrædende Spring, som betyder en Ophævelse af Parallelitet, kan Forf. ikke give nogen udtømmende Forklaring paa, men er tilbøjelig til at mene, at det er Følger af, at Indholdet ikke er homogent.

b) *Forholdet hos Patienter med Hyperchyl.*

Forsøg XVII.

Forst skal gengives Resultaterne fra 5 Patienter med *Ulc. ventriculi (juxtapyloric.)* og 1 Patient med *chr. gastritis.* (Journal-uddrag Pag. 91).

Nr. 1: J. H.

Franskbrodsmaaltid.

	Mængde	Kongo	Br.-Cr.-P.	T. E.	$\frac{\text{T.E.}}{\text{Br.-Cr.-P.}} = Q$
1 Kvarter efter Start.....	10 cm ³	0	10	7,5	0,75
2 — — —	10 —	34	46	13,6	0,30
3 — — —	14 —	44	58	12,5	0,22
4 — — —	10,5 —	50	62	11,7	0,19
5 — — —	10 —	60	70	10,4	0,15
6 — — —	13 —	62	68	9,9	0,15
7 — — —	11 —	54	64	10,0	0,16
8 — — —	16 —	50	60	10,6	0,18
9 — — —	19 —	48	54	10,6	0,2

Der var stadig Sekret, men da Patienten havde en stor 6 Timers Retention, afventedes fuldstændig Tomning ikke.

Et Ewalds Provemaaltid paa samme Patient Dagen før:

Mængde: 255 + 40, ret vel chym. + Slim.

Kongo:	70.	Br.-Cr.-P.:	61.
Phen.:	78. (Samme Dag).	F _{II} :	2,3. (Dagen efter).
		T. E.:	8,6.

Nr. 2. A. F. H. B.:

Franskbrødsmaaltid.

	Mængde	Kongo	Br.-Cr.-P.	T. E.	T. E. $\div$ Q Br.-Cr.-P.
Fastende Sekret	118 cm ³	24	26	15,3	0,59
1 Kvarter efter Start. . . .	12 —	0	0	2	—
2 — — — —	12 —	8	14	3,8	0,27
3 — — — —	12 —	20	26	4,3	0,17
4 — — — —	13 —	20	34	5,9	0,17
5 — — — —	13 —	34	42	7,3	0,17
6 — — — —	15 —	34	40	9,1	0,23
7 — — — —	14 —	38	44	9,6	0,22
8 — — — —	15 —	34	38	9,6	0,25
9 — — — —	15 —	14	18	7,1	0,39
10 — — — —	12 —	0	0	0,1	—
11 — — — —	13 —	0	0	0,03	—
12 — — — —	15 —	8	12	6,7	0,56
13 — — — —	16 —	22	26	8,1	0,31
14 — — — —	85 —	24	26	10,4	0,4

Nr. 3: J.:

Havresuppemaaltid.

Fastende Sekret	120 cm ³	60	66	15,5	0,24
1 Kvarter efter Start. . . .	24 —	30	30	5,5	0,16
2 — — — —	12 —	+	54	7,5	0,14
3 — — — —	10,5 —	+	64	12,3	0,19
4 — — — —	10 —	+	52	13,8	0,26
5 — — — —	18 —	+	32	14	0,44
6 — — — —	16 —	+	30	10,7	0,36
7 — — — —	14 —	+	36	14,3	0,40
8 — — — —	54 —	+	50	16,6	0,33

Ewalds Provemaaltid 3 Dage efter:

Mængde: $158 \div 21$, velchym. $\div$ Slim.

Kongo: 95.

Phen: 107.

T. E.: 8,7.

Nr. 4: A. Chr. B.:

Havresuppemaaltid.

	Mængde	Kongo	Br.-Cr.-P.	T. E.	$\frac{T. E.}{Br.-Cr.-P.} = Q$
Fastende Sekret	16 cm ³	0	0	4,7	—
1 Kvarter efter Start.	14 —	+	24	4,4	0,18
2 — — —	15 —	+	40	5,2	0,13
3 — — —	16 —	+	46	5,2	0,11
4 — — —	16 —	+	42	8,1	0,19
5 — — —	15 —	+	50	8,4	0,17
6 — — —	15 —	+	46	6,5	0,14
7 — — —	16 —	+	42	6,1	0,15
8 — — —	15 —	+	38	7,5	0,20

Nr. 5: A. Chr.:

Havresuppemaaltid.

Fastende Sekret	12 cm ³	0	0	—	—
1 Kvarter efter Start.	7 —	0	6	12,2	0,20
2 — — —	12 —	0	8	10,8	0,14
3 — — —	20,5 —	+	24	13,7	0,57
4 — — —	19 —	+	18	16,3	0,90
5 — — —	15 —	+	16	22,1	1,38
6 — — —	15 —	+	18	20	1,10
7 — — —	16 —	+	24	18,2	0,76
8 — — —	35 —	0	12	8,4	0,70

Nr. 6: M.:

Havresuppemaaltid.

Fastende Sekret	36 cm ³	+	42	11,8	0,28
1 Kvarter efter Start.	14 —	0	6	5,8	0,97
2 — — —	15 —	+	48	10,5	0,22
3 — — —	15 —	+	72	12,6	0,17
4 — — —	11 —	+	74	16,7	0,23
5 — — —	14 —	+	62	19,6	0,32
6 — — —	14 —	+	68	17,8	0,26
7 — — —	16 —	+	72	20	0,28
8 — — —	14 —	+	78	21,7	0,28
9 — — —	40 —	+	74	20	0,27

Hvad der er sagt i forrige Afsnit om Variation indenfor det enkelte Individ og fra Individ til Individ gælder ogsaa her.

Desuden ses, at Q-Værdierne gennemgaaende er lavere end for normale, svarende til, at Syresekretionen er øget forholdsvis mere end Enzymsekretionen — i et enkelt Tilfælde (Nr. 5) er Gennemsnitstallet for Q dog større end sammenlignet med normale; i dette Tilfælde skyldes det ikke, at Enzymsekretionen er øget mere end Syresekretionen, hvad man i og for sig skulde vente, men — som det fremgaar af Talrækkerne for T.E. og Br.-Cr.-P. — skyldes det, at Syresekretionen er paafaldende lav.

At Værdierne fra Individ til Individ ligger saa spredte, tyder paa, som anført af *R. Vanzant*, *A. E. Østerberg*, *W. C. Avarey* og *A. B. Rivers* (59) og *K. Kjer* (32), at der ikke ved Enzymundersøgelserne i Tilfælde af Hypersekretion opnaas noget i differentialdiagnostisk Henseende.

Forfatterne af (59) hævder derimod, at Enzymværdierne har prognostisk Betydning, idet høje Tal skulde betyde slet Prognose. Af foran gengivne Patienter var Nr. 2 den, som havde slettest Prognose, idet Patienten havde ligget 3 Gange under samme Diagnose, men af de 6 gengivne Maaltider viser hans ikke de største Enzymværdier; Forf. til nærværende Arbejde finder altsaa ikke i dette Materiale en Bekræftelse af Formodningen om den prognostiske Betydning af Enzymværdierne i fraktionerede Prøvemaaltider fra Patienter med Hyperchyli.

Selv om *Ulcus ventric.* og *juxta pylorisk Ulc.* er to Ting, saa har *Torben Andersen* (4) med et Materiale paa 160 Patienter vist, at der er nøje Overensstemmelse i Symptomerne, og derfor ingen Grund er til at opretholde en klinisk Adskillelse, hvorfor Forf. tillader sig at tage de 4 ulcera under eet og tilføje, at heller ikke en Enzymundersøgelse paa fraktionerede Maaltider synes at give Holdepunkt for en klinisk Adskillelse.

Endnu mere greelt i differentialdiagnostisk Henseende bliver Forholdet, naar det drejer sig om Ewaldske Prøvemaaltider, som det ses af følgende Tabel over Værdierne fra 36 hyperchyliiske Maaltider.

Som bekendt skelnes mellem Hypersekretion og Hyperchlorhydri; det er derfor ret nærliggende at undersøge, om der even-

Nr.	Mængde	Br.-Cr.-P. tal	T. E.	T. E.	Mængde	Mængde
				$\frac{\text{Br.-Cr.-P.}}{\text{T. E.}} = Q$		
1	79	51	6,3	0,12	1,5	1,2
2	75	84	4,3	0,05	0,8	1,7
3	54	103	7,0	0,06	0,5	0,7
4	44	67	6,0	0,08	0,6	0,7
5	53	45	5,5	0,12	1,1	0,9
6	40	60	7,7	0,12	0,6	0,5
7	86	60	7,5	0,12	1,4	1,1
8	38	60	4,4	0,07	0,6	0,8
9	68	75	6,9	0,10	0,9	0,9
10	50	65	7,1	0,10	0,7	0,7
11	140	40	5,7	0,14	3,5	2,4
12	142	86	10,8	0,12	1,6	1,3
13	120	46	4,6	0,1	2,6	2,6
14	135	102	9,0	0,08	1,3	1,4
15	140	58	6,4	0,11	2,5	2,1
16	50	102	12,7	0,12	0,4	0,3
17	137	47	8,4	0,11	2,9	1,6
18	135	40	7,4	0,18	3,3	1,8
19	134	44	5,9	0,13	3,0	2,2
20	65	72	12,2	0,16	0,9	0,5
21	95	34	6,0	0,17	2,7	1,5
22	87	34	8,1	0,23	2,5	1,0
23	135	62	7,0	0,11	2,1	1,9
24	38	68	9,1	0,13	0,5	4,1
25	110	36	9,1	0,25	3,0	1,2
26	110	42	8,7	0,20	2,6	1,2
27	110	44	11,7	0,26	2,5	0,9
28	100	30	12,2	0,40	3,3	0,8
29	60	72	9,8	0,13	0,8	0,6
30	50	64	14,6	0,22	0,7	0,3
31	50	50	11,7	0,23	1	0,4
32	30	90	13,3	0,14	0,3	0,2
<i>Hypersekretion:</i>						
33	179	97	8,1	0,08	1,8	2,2
34	150	50	10,6	0,21	3,0	1,4
35	186	34	4,2	0,12	5,4	4,4
36	174	30	4,2	0,14	5,8	4,1
Middeltal					1,9	1,1
Middelfejlen					1,36	0,98
Variationskoef. . .					72 ⁰ / ₀	70 ⁰ / ₀

tuelt skulde være nogen Relation mellem Maaltidernes Størrelse og Enzymværdierne, om der med andre Ord fandtes en bedre Correlation mellem Maaltidernes Størrelse og Enzymværdierne, end der findes mellem Maaltidernes Størrelse og Totalsyre-værdierne, thi som bekendt følges Hypersekretionen ikke altid med en Hyperchlorhydri.

Til dette Formaål er udarbejdet en Tabel, som naturligst gives her i dette Afsnit om Hyperchyli, hvor Spørgsmaalet netop har Interesse.

Grænsen mellem normal Mængde og forøget regnes almindeligvis ved 150 cm³; Grænsen for hvad der skal regnes for Hyperchlorhydri er noget mere varieret, og da Titration til Br.-Cr.-P. Indicatorens Omslagspunkt ikke benyttes i Almindelighed i Klinikken findes ingen vedtagne Bestemmelser om, hvor man skal lægge Grænsen, naar denne Indicator benyttes til Bestemmelse af Totalsyre-værdien. Forf. har ment, at et Br.-Cr.-P.-tal paa omkring 50 kunde svare til, hvad man plejer at regne med. Der er dog medtaget Maaltider med endnu lavere Totalsyre-værdier for at danne en bred Overgang fra de normale Værdier.

Forskellen paa Variationskoefficienterne er saa lille, at man ikke kan regne med den, hvilket vil sige, at der ikke er bedre Correlation mellem Mængden og Totalenzym end mellem Mængden og Totalsyre, og her vidste man i Forvejen, at Correlationen var yderst ringe, hvilket tilfulde bekræftes af en Variationskoefficient paa 72 %.

c) Forholdet hos Patienter med Hypo- og Achlorhydri.

Forsøg XVIII.

Da Brom-Cresol-Purpur ikke almindeligvis anvendes som Indicator til Prøvemaaltidstitreringen, skal det bemærkes, at der ved Achlorhydri forstaas Kongo: 0, Brom-Cresol-Purpur: ≤ 5 , og ved Hypochlorhydri Kongo: 0 og Brom-Cresol-Purpur > 5 , hvilket svarer paa det nærmeste til den almindelige Opfattelse af disse Begreber.

Som omtalt i Indledningen foreligger en teoretisk Mulighed for Bevarelsen af det ene Sekretionsprodukt i Ventrikelsekretet

samtidig med Mangel paa det andet Sekretionsprodukt og alle Stadierne her imellem.

Søger man Oplysning om dette Spørgsmaal i Litteraturen, synes der at være en vis Enighed. *K. Ph. Becker* (5) fandt paa 39 Patienter med Anæmia perniciosa og Carcin. ventric., at Pepsin- og Saltsyresekretionen fulgtes ad, idet de begge manglede samtidigt. *O. M. Helmer, P. J. Foutz og L. G. Zerfas* (28) fandt, at Pepsin og Løbe manglede hos Patienter med Anæmia perniciosa.

Efter disse Forfattere skulde Patienter med pernicios Anæmi altsaa inlet Enzym secernere.

Forf. skal begynde dette Afsnit med at gengive Resultaterne fra 6 achlorhydriske fraktionerede Prøvemaaltider, hvoraf de 4 netop stammer fra Patienter med Anæmia perniciosa. (Journal-uddrag Pag. 92).

Nr. 1: ♀ *F. H.:*

Raspmaaltid:

Prøvens Nr.	Mængde	pH	Kongo	Br.-Cr.-P.	Phenol.	F. Proenzym
I	8 cm ³	6,6	0	0	5	0
II	14 —	6,6	0	0	4	0
III	13 —	7,0	0	0	2	0,06
IV	10 —	7,1	0	0	4	0,1
V	14 —	6,6	0	0	6	0,09

Et Ewalds Prøvemaaltid + Histamininject. gav: Kongo: 0. Br.-Cr.-P.: 0, T. E.: 0.

Nr. 2: ♂ *L. Chr. A.:*

Havresuppemaaltid:

Fastende Sekret	11 cm ³		0	0	4	0,3
I	11 —		0	0	4	0,12
II	17 —	6,9	0	0	2	0,5
III	10 —		0	0	4	1,2
IV	8 —		0	0	4	1,0
V	10 —	6,9	0	0	4	0,8
VI	10 —		0	0	5	1,4
VII	12,5—	6,9	0	0	4	1

Nr. 3: Samme Patient. 20 Dage senere:

Prøvens Nr.	Mængde	pH	Kongo	Br.-Cr.-P.	Phenol.	F. Proenzym
Fastende Sekret		0	0	0	0	0
I	10 cm ³	0	0	0	0	0
II	14 —	0	0	0	0	0,08
III	12 —	0	0	0	0	0,08
IV	17 —	0	0	0	0	0,2
V	12 —	0	0	0	0	0,08
VI	12 —	0	0	0	0	0,2
VII	18 —	0	0	0	0	0,4

Nr. 4: ♂ V. Chr.: Raspmaaltid:

Fastende Sekret = Q;

Nr.	Mængde	Kongo	Br.-Cr.-P.	T. E.
I	9 cm ³	0	0	0
II	15 —	0	0	0
III	12 —	0	0	0,06
IV	12 —	0	0	0,08
V	12 —	0	0	0,03
VI	12 —	0	0	0
VII	3 —	0	0	0

Nr. 5: ♀ A. N.:

Fastende Sekret.	12 cm ³	0	0	0,3
I	12 —	0	0	0,3
II	12 —	0	0	0,7
III	12 —	0	0	0
IV	13 —	0	0	0
V	13 —	0	0	0
VI	13 —	0	0	0

Ewalds Prøvemaaltid + Histamininject. gav: Kongo: 0, Phenol.: 13.

Nr. 6: ♀ B. J.:

Prøvens Nr.	Mængde	p _H	Kongo	Br.-Cr.-P.	T. E.
Fastende Sekret.....	61 cm ³	4,5	0	2	7,9
I	18 —	5,6	0	0	2,4
II	13 —	7,2	0	0	0
III	13 —	7,5	0	0	0
IV	16 —	7,5	0	0	0
V	20 —	7,5	0	0	0
VI	18 —	7,3	0	0	0
VII	14 —	7,6	0	0	0
VIII	12 —	7,6	0	0	0

I de 3 første Maaltider er der gjort speciel Undersøgelse for Proenzym, og herved fremgik, at alt Enzymet fandtes i Form af dette inaktive Forstadium. Det skal bemærkes, at det — Forf. bekendt — er første Gang et Proenzym paavises i et Prøvemaaltid. Som det omtaltes under Afsnittet om Aktivering, vil en Undladelse af en forudgaaende Aktivering have til Følge, at Enzymet, naar det findes som Proenzym, vil unddrage sig Paavisning. Det drejer sig ikke om større Mængder i disse Tilfælde, højst 1,4 E.; men det er jo ikke udelukket, at der hos andre Patienter kan forekomme endnu større Mængder. Man maa have dette Forhold for Øje, hvis man benytter en Metode, der, som f. Eks. den af Forf. her anvendte, ikke umiddelbart ved Paavisningerne har en Aktivering af eventuelt tilstedeværende Proenzym til Følge. (Som det vil være fremgaaet, giver den af Forf. anvendte Metode ved Paavisningen af T. E. samtidig den ønskede Aktivering).

Forf. finder saaledes i Modsætning til ovenfor citerede Arbejder, at Patienter med pernicios Anæmi secerer Enzym, ganske vist ikke i aktiv Form, men som det inaktive Forstadium, Proenzymet, og ligeledes maa indrømmes, at det ikke drejer sig om større Mængder, dog vil der i det 2det af de gengivne Maaltider være Mængder, der omtrent svarer til $\frac{1}{2}$ af Enzymindholdet i et Ewalds Prøvemaaltid fra et normalt Menneske.

Da det vil være mest hensigtsmæssigt at betragte Materialet samlet, skal her gengives Resultaterne fra 42 Ewaldske Prøvemaaltider fra Patienter med Hypo- og Achlorhydri. (Journaluddrag Pag. 92—97).

Pt. Nr.	pH	Kongo	Br.-Cr.-P.	T. E.
41	6,9	0	0	0
42	6,0	0	0	0
2	5,9	0	0	0
10	7,5	0	0	0
13	7,1	0	0	0,07
15	5,9	0	0	0
20	6,8	0	0	0
23	6,2	0	0	0
32	6,3	0	0	0
33	5,8	0	0	0
7	5,5	0	0—2	0
9	4,8	0	6	0
18	5,6	0	0—3	0
19	5,5	0	0—4	0
21	5,2	0	4—6	0
26	5,3	0	2—4	0
28	5,4	0	2	0
36	4,9	0	4	0
37	5,4	0	6	0
3	6,4	0	0	0,1
5	6,0	0	0	0,2
25	5,6	0	0	0,3
16	5,5	0	0	0,5
31	6,1	0	0	0,5
39	3,6	0	20	0,7
22	5,4	0	0—2	0,8
27	4,5	0	10	0,8
17	4,7	0	10	0,9
40	4,8	0	4	1
4	5,9	0	0	1,3
30	6,4	0	0	1,3
34	5,5	0	10	1,3
8	4,8	0	14	1,3
14	5,3	0	0—2	2,4 Achyl.
38	4,5	0	8	2,9 C. V.
24	4,1	0	14	3,1 C. V.
6	3,8	0	20	3,3 Achyl.
35	4,9	0	10	3,5 Achyl.
1	4,4	0	10	4,3 Achyl.
12	4,0	0	4—6	7,4 Achyl.
29	4,4	0	12	7,6 Achyl.
11	5,1	0	0—2	8,7 Achyl.

Som omtalt tidligere under Afsnittet om Forholdet mellem Syre- og Enzymsekretion hos normale, er det ikke udelukket, at der bag de smaa Br.-C.—P-tal, resp. 0-Værdier skjules en ganske svag Syresekretion, netop saa stor en Syresekretion, som svarer til Enzymsekretionen i vedkommende Tilfælde. Der kan intet sikkert udtales om disse Tilfælde, hvor man maa nøjes med at sige, at der ingen Syresekretion paavises samtidig med, at der er en vis — ringe — Enzymsekretion.

Kun yderst sjældent findes Tilfælde af absolut Achyli, som i foranstaaende Tabeller kun er absolut gældende for de fraktionerede Maaltider, idet 0-Enzymværdien for Ewald'ske Prøvemaaletider betyder en Koagulationstid > 10 Min.. Forholdet er nemlig det, at Frigørelsesprocessen, som medfører en Fortynding 1—10 er nødvendig for de partikkelrige Ewald'ske Maaltider, hvilket atter vil sige, at den største Maaltidsmængde maa blive $0,2 \text{ cm}^3$ svarende til 2 cm^3 af Fortyndingen med $\frac{n}{10}$ HCl 1—10. Da Maaltidet i Forvejen er Enzym-svagt, vil det betyde, at Koagulationstiden let bliver over 10 Min., en Tid, der giver for store Fejl, og Forf. har derfor foretrukket at sætte disse Maaltiders Enzymindhold = 0. Ved det fraktionerede Maaltid vil man før eller senere faa Sekret uden Spor af Tilblanding, saaledes at kun en Aktivisering af Enzymet er nødvendig, og Koagulationsbestemmelsen kan derfor foretages med 2 cm^3 ufortyndet Sekret, idet der aktiveres med $0,2 \text{ cm}^3 \frac{n}{1}$ HCl. Iovrigt henvises til, hvad der er sagt under Afsnittet om Metodens endelige Udformning.

Dog skal det bemærkes, at det, da det har vist sig, at Frigørelsen overvejende er afhængig af Proteolysen og i mindre Grad af Fortyndingen, meget vel lader sig gøre at bestemme T.E. paa 2 cm^3 Maaltid, hvortil sættes $0,2 \text{ cm}^3 \frac{n}{1}$ HCl, idet der herved skaffes fuld Aktivisering og ved Henstand i Thermostat, en Frigørelse ved Proteolyse. Antagelig bliver Frigørelsen dog mindre fuldkommen end ved den anbefalede Fortynding 1—10, og Forf. har ikke ønsket at benytte ovenstaaende Modifikation, da Værdierne alligevel maatte blive meget lave.

Gaar man videre og betragter de Tilfælde, hvor der er ophævet Syresekretion og bevaret Enzymsekretion, maa man erindre, hvad der tidligere er sagt om Syrebestemmelsernes Unøjagtighed. Det vil da være forstaaeligt, at kun Tilfælde med virkelig stor procentisk Forskel har Interesse, og af disse findes i Forf.'s Materiale kun 9, som til Gengæld er af største Interesse, idet et virkeligt Brud paa Sekretionsparallelitet er uomtvisteligt her, hvor Forskellen mellem Syre- og Enzymværdierne (regnet i % af Normalværdierne) er større end 20 %, og disse Tilfælde skal derfor diskuteres nærmere, idet man om Resten maa sige, at der er svag resp. ophævet Syre- og Enzymsekretion.

Som det fremgaar af de vedføjede Diagnoser, drejer det sig overvejende om simple Achlorhydrier*) og kun i 2 af de første Tilfælde findes Neoplasme. I de 2 Tilfælde med C. V. findes ca. 50 % Enzym og ca. 20 % Syre regnet i Forhold til Normalværdierne 6 E. og 50 Br.-Cr.—P., i begge Tilfælde drejede det sig, som det vil fremgaa af Journaluddragene i Slutningen af nærværende Arbejde, om Cancer pylori. Achyliernes non neoplasma er for de flestes Vedkommende sikrede ved Røntgenundersøgelse.

Selv om Materialet er lille, hvilket staar Forf. fuldstændigt klart, saa synes det dog at give Holdepunkt for, at en Cancer ventric. er mindre sandsynlig, jo nærmere Enzymværdierne i Tilfælde af Achlorhydri kommer Normalværdierne, der ligger omkring 6 Enheder ifølge E. Dahl-Iversen (11) og egne Iagttagelser.

*) Diagnosen burde være Achlorhydri, men i Klinikken skelnes almindeligvis ikke nøjere, saaledes som det fremgaar her.

Kapitel 7.

Enzymbestemmelsernes kliniske Værdi.

Som omtalt i Indledningen er Enzymbestemmelsen paa Ewalds Prøvemaalet en forholdsvis sjælden Undersøgelse, idet Syrebestemmelserne i Almindelighed lægges til Grund for Vurderingen af Ventriklens Sekretionsaktivitet.

Da der nu foreligger en simpel Metode til Enzympaavisning i Ventrikelsekretet, og denne Metode har været prøvet paa Sekret fra forskellige Ventrikellidelser, melder det Spørgsmaal sig uvilkaarligt: Bør en saadan Enzymbestemmelse foretages jævnsides med Syrebestemmelserne, subsidiært bør den erstatte Syrebestemmelserne?

Hvad Syrebestemmelserne angaar, er det tidligere under Afsnittet om Forholdet mellem Syre og Enzym nævnt, at der stadig som Regel titreres til Phenoltaleins Omslagspunkt ved Totalsyrebestemmelserne; det omtales ligeledes her, at en Bestemmelse af Totalsyren burde gøres ved Titration med Brom-Cresol-Purpur som Indicator, som foreslaaet af *Rich. Ege*. Man maa regne med, at Titrationer til Phenoltaleins Omslagspunkt giver for høje Totalsyreværdier.

Dertil kommer, at Syre kan unddrage sig Paavisning som Følge af Neutralisation ved regurgiterende Tarmsaft eller Spyttilblanding, at selve Bestemmelserne er meget grove og endelig, at den ved Retention dannede Mælkesyre fejlagtigt kan opfattes som Ventrikelsaltsyre, dersom man ikke sikrer sig gennem en Mælkesyrebestemmelse.

Alt ialt maa det siges, at en Syrebestemmelse som den almindeligvis foretages, ved Titration med $\frac{n}{10}$ NaOH til Phenoltaleins

Omslagspunkt, er en Bestemmelse, der meget ofte vil give et forkert Billede af Ventriklens Sekretionsforhold. Og selv om der vælges en Titrering til mere korrekt Omslagspunkt (p_H 5,6) vil de Fejl, der fremkommer ved sekundær Neutralisation og Mælkesyredannelse, ikke ændres. Det er paa Forhaand sandsynligt, at man i en Bestemmelse af Ventriklens karakteristiske Enzymsystem (Pepsin-Løbe) maatte have et mere specifikt Maal for Aktiviteten af Ventriklen, og hvad nu Enzymbestemmelserne angaar, saa er det fremgaaet, at Teknikken er forholdsvis enkel, og at Værdierne er mere nøjagtige end Syrebestemmelserne.

Enzymbestemmelser er langt mere specifikke og har herved en væsentlig Fordel frem for Syrebestemmelserne. F. Eks. vil Fejl i Lighed med Mælkesyren ved Syrebestemmelserne være ganske udelukket; dersom man lægger Enzymbestemmelserne til Grund for sin Vurdering af Ventrikelaktiviteten, vil en Fejl i Lighed med den under Syrebestemmelserne omtalte sekundære Neutralisation af Syre gennem Tilblanding af alkalisk Sekret være udelukket — der kan højst blive Tale om en svag Destruktion i Tilfælde af, at Tilblandingen formaar at beslaglægge Ventrikelsekretets resp. Ventrikellindholdets Stødpuder fuldstændigt og herved bringe Reaktionen hen mod p_H 7, hvor en hurtig Destruktion kan befrygtes.

Der kan derfor næppe være Tvivl om, at Enzymbestemmelserne er sikrere, da de i langt mindre Grad forstyrres af sekundære Forhold som de ovenfor nævnte.

Et andet Moment i Vurderingen af Syresekretionen, som navnlig tidligere har beredt Vanskeligheder, skyldes det Forhold, at Syren bindes til Proteinstofferne og deres Spaltningsprodukter, og det er først senere, efter at Teorierne: til hvilken Reaktion der bør titreres for Totalsyrebestemmelse, er fremsatte, at dette Spørgsmaal er klaret. Denne Korrektion er — som det har været omtalt — ikke udnyttet i Klinikken.

Det maa bemærkes, at man ved Enzymbestemmelserne staar over for lignende Vanskelighed, nemlig Adsorptionen. Af Forf.s Undersøgelser skulde fremgaa, at en virkelig Frigørelse kan gennemføres og derved en Bestemmelse af T.E.; men det skal ikke skjules, at der er en vis Usikkerhed, og at man i hvert Fald staar over for en Komplikation analog med Bindingen af Saltsyre.

De tidligere i dette Afsnit nævnte Forhold vedrører kun det rent analytiske, — et ganske andet Spørgsmaal er, om man af Enzymbestemmelserne faar samme eller andre Oplysninger, som man faar ved at gøre Syrebestemmelser. Da det er velkendt, at Syre og Enzym seceres af forskellige Celler, kunde det tænkes, at man i Syresekretionen havde en mere følsom Indicator for Ventrikel- resp. Alménlidelsen i Organismen end i Enzymsekretionen, men herom kan intet vides paa Forhaand, og det har netop været ét af Formaalene med nærværende Arbejde at undersøge, om man gennem Bestemmelser af Enzymproduktionen fik tilsvarende (eller andre) Oplysninger som ved Bestemmelse af Syreproduktionen. Denne Opgave, maa Forf. indrømme, er kun maaledigt løst, da Materialet til Belysning heraf er ret lille grundet paa det store Forarbejde, Opgaven har krævet.

Det er fremgaaet, at i Tilfælde af Hyperchlorhydri vil en højere Enzymværdi svare til en højere Syreværdi, og uden iøvrigt at gentage, hvad der tidligere er sagt om disse Tilfælde, kan Forf. ikke finde noget Holdepunkt for prognostiske Betragtninger. Man maa sige, at Bestemmelserne giver samme Oplysninger, men at Enzymbestemmelserne er nøjagtigere.

I Hypochlorhydri-Tilfældene stiller Sagen sig anderledes, idet der her kunde findes en Ophævelse af den ene Sekretion med Bevarelse af den anden, dog kun til den ene Side, idet kun Enzymsekretionen kunde forekomme alene, aldrig Syresekretionen. I de Tilfælde, hvor Enzymsekretionen var bevaret, gav Forf.s Undersøgelser, selv om Materialet var lille, visse Holdepunkter for en Differentialdiagnostik, idet det med stigende Enzymværdier var mindre sandsynligt, at Pt. havde en Cancer ventric.. Her yder Enzymundersøgelsen saaledes noget nyt, hvilket ogsaa maa siges om den terapeutiske Side; thi i Tilfælde af, at Enzymsekretionen er bevaret, er der selvsagt kun Grund til en Erstatningsterapi over for Syren, hvad der rent økonomisk maa kunne betyde noget her, hvor der altid er Tale om kroniske Lidelser.

Summary.

- 1) After an introductory survey of previous methods for examination of the stomach-functions, a description is given of the method worked out by Ege and the writer for a more thorough enzyme estimation by means of milk coagulation.
- 2) On examination of the relation between the activities of rennin and pepsin in cases of hyperchylia, hypochylia and achylia, this is found to be constant, and the values for rennin action and pepsin action are of the same magnitude, just as has been demonstrated previously by *B. Andersen* (3) in gastric juices from human adults and children.
- 3) A number of studies are carried out on the conditions of activation and destruction of milk-coagulating enzyme in human gastric secretion, and it is demonstrated that there are rather great divergences between this (enzyme as well as proenzyme) and the pig-stomach extract employed by Ege in the elaboration of his method for enzyme estimation in the stomach contents after an Ewald test meal. The pig-stomach extract is far more stable at faintly acid reactions, whereas human stomach enzyme is more stable at strongly acid reactions.
- 4) In the attempt to obtain a better method for enzyme estimation in the Ewald test meal, the conditions of adsorption are studied in detail. Thus it is found that adsorption takes place at all degrees of acidity, from the most acid reaction (p_H 0.7), where the destruction begins to assert itself being most marked at the neutral reactions (p_H 6.0 and above), and slightest at p_H 1—2—3.

It is demonstrated that the time for maximal adsorption is longer than assumed before, and that it differs with the different reactions. The variation of the adsorption time is fairly parallel with the adsorption values, a long adsorption time corresponding to great adsorption, and vice versa.

- 5) In studies on elution it is found that a dilution of 1:10 with $\frac{n}{10}$ HCl gives the best results, and if the digestion elution is combined with letting the specimen stand for 1 hour at room temperature — or, preferably, for $\frac{1}{2}$ hour in incubator at 35 ° C. — the method can be considered quantitative.
- 6) The theoretical assumption about the influence of the digestive elution on the distribution of free and bound enzyme in real Ewald test meals is confirmed through analysis of a number of meals with different reactions, showing that all enzyme is free in meals with reactions more acid than p_H 3.0, show which values vary greatly.
- 7) As a result of the various studies here reported, a description is given of the final serviceable method for clinical use in enzyme estimation with Ewald's test meal.
- 8) As an introduction to elucidation of the relation between acid and enzyme secretion, a preliminary discussion is given of some points, including the total acidity estimation, and the value of the lactic acid titration is reviewed in detail.
- 9) Some experiments on the acid-enzyme relation in a dog after injection of histamine are reproduced, in order, for one thing, to find out whether the enzyme content of the gastric secretion as measured by the rennin action is in agreement with the discoveries made by previous investigators in experiments on the effect of histamine in which the enzyme action has been measured by the degrees of proteolysis. The agreement was found to be satisfactory.
- 10) The relation between acid and enzyme secretion in the stomach was studied by employment of the quotient.

$$Q = \frac{\text{total enzyme.}}{\text{total acid.}}$$
This value is examined in secretion with fractional withdrawal of the contents after a test meal in

normal persons, in patients with hyperchlorhydria and in patients with hypo- and achlorhydria.

- 11) Thus it is found that the value for Q in normal persons varies from one individual to another, and also in the same individual. Further, there appears to be a difference of Q in fasting secretion and in secretion after a test meal.
- 12) The remarkably great variations of the Q values in nervous persons are discussed, and experiments with studies on the relation between these experiments and the total nCl^+ values are cited. From this it appears as if the nCl^+ values run parallel with the total acidity values — which opposes the assumption that the variations would be due to neutralization. It is further found that nCl^+ values do not show an essentially better parallelism with the enzyme secretion than the total acidity values.
- 13) Q is found to be lower in hyperchylic patients than in normal persons, which is in keeping with the increased acid secretion in the former. Otherwise Q is found to be subject to variation from one patient to another and also in the same patient, just like in normal persons.

In his material, the writer finds nothing to confirm the idea that high enzyme values are associated with a poor prognosis, as has been claimed by some authors.

In this section of the book the writer also examines whether the enzyme values show better agreement with the total amount of the meals than with the acidity values — by quantitative analysis of 36 Ewald test meals. The result is an equals coefficient of variation.

- 14) Among patients with achlorhydria, pro-enzyme is to be present found in some cases.

The assumption that acid secretion and enzyme secretion run parallel in patients with pernicious anæmia is not confirmed by the writer's material. In 42 Ewald test meals showing hypo- or achlorhydria, there were 9 cases with absence of acid secretion which still showed enzyme values from $\frac{1}{2}$ to more than normal values (in normal persons).

There appears to be a smaller chance of neoplasma with increasing enzyme values in these cases.

- 15) In conclusion the writer discusses the advantages of enzyme estimation in comparison with acidity determination, pointing out that enzyme estimation is just as easy to make, much more accurate, and not encumbered with so many errors — on account of its specificity. The enzyme estimation can give important information about therapeutic measures to be taken, and in cases of achylia it appears as if the enzyme estimation is of differential-diagnostic value besides offering suggestion as to the therapy.
-

Journaluddrag

fra

*Patienter med Hyperchyli, hvorpaa er gjort fraktionerede
Prøvemaaltidsundersøgelser.*

- Nr. 1: R. H. Afd. A. 675/10—34.
Diagn.: Ulc. ventr.
Røntgen: Ulcus i Canalispartiet. 24 h. p. c. stor Retention.
- Nr. 2: R. H. Afd. A. 86/2—35.
Diagn.: Ulc. juxtapyl. Stenosis pylori 1. gr.
Røntgen: Arskrumpning omkring Pylorusstedet, 24 h. p. c.
ret betydelig Retention.
- Nr. 3: R. H. Afd. A. 850/12—34.
Diagn.: Ulc. duod. Gastrit. pylor. opstip. chr.
Røntgen: Ulc. duod. med komklicerende Pyloro-gastrit.
- Nr. 4: R. H. Afd. A. 40/1—35.
Diagn.: Ulc. juxtapyl. Opstip. chr.
Røntgen: Ulc. juxtapyl.
- Nr. 5: R. H. Afd. A. 140/3—35.
Diagn.: Ulc. duod.
Røntgen: Klassisk Billede af ulc. duod.
- Nr. 6: R. H. Afd. A. 824/11—34.
Diagn.: Gastritis.
Røntgen: Kraftig, uregelm. Foldning af Slimhinden, hvor-
for man formoder Tilstedeværelsen af en diffus
gastrit. Ingen Tegn til ulcus.

*Patienter med Achyli, hvorpaa er gjort fraktionerede
Prøvemaaltidsundersøgelser.*

Nr. 1: R. H. Afd. A. 112/2—35.

Diagn.: Anæmia perniciosa.

Index color. fra 1,18—1,09. Ewald: Mgd.: 103, daarlig
chym. + Slim 0/4. ÷ Røntgen af Ventr.

Nr. 2 og 3: R. H. Afd. A. 742/10—34.

Diagn.: Anæmia perniciosa.

Index color. fra 1,28—1,02. Ewald: Mgd.: 22, slet chym.
+ Slim 0/5 ÷ Røntgen af Ventr.

Nr. 4: R. H. Afd. A. 658/9—34.

Diagn.: Anæmia perniciosa bene comp.

Index color.: 1,5 + Macrocytose. ÷ Røntgen af Ventr.

Nr. 5: R. H. Afd. B. 1035/34.

Diagn.: Hypertensio arterialis, Dysbasia functionalis.

3 Ewald viste: 0/12—0/7—0/13. ÷ Røntgen af Ventr.

Nr. 6: R. H. Afd. C. 37/35.

Diagn.: Cancer ventr.

Røntgen: Strict. oesophag. ved cardia og uregelm. Con-
figuration af Ventriklens Fundusparti.

*Patienter med Hypo- og Achyli, hvorpaa er gjort Undersøgelse
paa Ewalds Prøvemaaltid.*

(Hvor Røntgenfot. af Ventr. findes, er dette medtaget.)

Nr. 1: K. M. H. Afd. A. 1356. 745/11—33.

Diagn.: Gastritis Nervosismus.

3 Maaltider viste 0/24 0/14 13/50.

Røntgen: Ventr. duod.: nat.

Nr. 2: R. H. Afd. B. 1047/33.

Diagn.: Arteriosclerosis.

2 Maaltider viste 0/20, 0/14.

Nr. 3: Nr. 2:

Nr. 4: R. H. Afd. B. 15/33.

Diagn.: Obstipat. chron. Achylia 1. g.

Röntgen: Ventr. og bulbus duod.: nat.

2 Maaltider viste 0/11—0/12.

Nr. 5: R. H. Afd. B. 1069/33.

Diagn.: Achylia gastrica.

2 Maaltider viste 0/16, 0/11.

Nr. 6: Nr. 4.

Nr. 7: R. H. Afd. B. 98/33.

Diagn.: Anæm. pernic.

Index color. 1,57—1,25—1,18.

2 Maaltider viste 0/13, 0/15.

Nr. 8: R. H. Afd. B. 173/34.

Diagn.: Anæmia simplex, Hypertensio arter.

3 Maaltider viste 0/14, 0/7, 0/8.

Nr. 9: R. H. Afd. B. 253/34.

Journ. kan ikke fremskaffes.

Nr. 10: R. H. Afd. A. 458/6—35.

Diagn.: Achylia gastric. Obstip. chr.

2 Maaltider viste 0/20.

Röntgen af Ventr. og bulbus duod.: intet abn.

Nr. 11: R. H. Afd. A. 695/9—35.

Diagn.: Achylia gastric. Obstip. chr.

2 Maaltider viste 0/10, 0/15.

Röntgen af Ventr. og bulbus duod.: intet abn.

Nr. 12: R. H. Afd. A. 683/9—35.

Diagn.: Achyl. gastric. Obstip. chr. (Hypertensio arter.

Ectasia cor. spondyl. deform. Tub. pulm.)

2 Maaltider viste 0/25.

Nr. 13: R. H. Afd. A. 713/10—35.

Diagn.: Anæm. pernic. Myelopathia.

Index color.: 1,44—1,45.

2 Maaltider viste 0/7, 0/8.

Røntgen af Ventr. og bulbus doud.: intet abn.

Nr. 14: R. H. Afd. A. 746/10—35.

Diagn.: Achyl. gastric.

Eet Maaltid viste 0/12.

Røntgen af Ventr. og bulbus doud.: intet abn.

Nr. 15: R. H. Afd. A. 246/35.

Diagn.: Achyl. gastric. Entero-colit. chr. Anæmia.

3 Maaltider viste 0/18, 0/12, 0/12.

Røntgen af Ventr.: intet abn.

Nr. 16: R. H. Afd. A. 797/5—35.

Diagn.: Fibrom. uteri. Anæmia. Polyartrit. chr.

3 Maaltider viste 0/10, 0/11 og 0/10.

Nr. 17: R. H. Afd. A. 755/10—35.

Diagn.: Anæmia achyl. simpl.

2 Maaltider viste 0/40.

Nr. 18: R. H. Afd. A. 782/11—35.

Diagn.: Anæm. pernic.

Index color.: 1,16—1,11—1,20—1,30—1,12.

Eet Maaltid viste 0/28.

Nr. 19: R. H. Afd. B. 741/35.

Diagn.: Anæm. pernic.

Index color.: 1,3—1,2.

3 Maaltider viste 0/3, 0/5, 0/12.

Nr. 20: R. H. Afd. B. 720/35.

Diagn.: Anæm. pernic.

Index color.: 1,6—1,7—1,3—1,4.

2 Maaltider viste 0/11 og 0/8.

Nr. 21: = Nr. 16.

Nr. 22: R. H. Afd. A. 752/10—35.

Diagn.: Glomerulonephrit. Hypertrof. cor. Degenerat. Myocardii. Uræmia.

Sektionsdiagnose: intet gastro — intest.

Nr. 23: = Nr. 22.

Nr. 24: D. G. B. 1567/U 3592.

Sektionsdiagn.: Cancer pylori.

(I Ventriklen findes ved pylorus en appelsinstor, ulcereret Tumor, der er vokset gennem Ventriklens Væg og er adhærent til Colon transv.).

Nr. 25: D. G. B. 889/5385.

Diagn.: Arteriosclerosis cerebri. Dementia senilis, Fract. colli fem. sin seqv.

Nr. 26: D. G. B. 1755/30108.

Sektionsdiagn.: Cancer ventr.

(2 cm over Polyrus paa lille Curvatur en mandarinstor ulcererende C.).

Nr. 27: D. G. B. 809/15862.

Sektionsdiagnose: Cancer pylori ulc.

(Stor, ulcereret Cancer ved Pylorus).

Nr. 28: D. G. B. 1147/12700.

Sektionsdiagnose: Cancer ventr.

(Paa lille Curvatur 10 cm fra Pylorus en flad. 1 Krone-stor ulcereret C.).

Nr. 29: R. H. Afd. B. 793/35.

Diagn.: Splenomegali, Cholecystotom. seqv. Artroit genuum.

2 Maaltider viste 0/29.

Nr. 30: D. G. B. 1345/11030.

Diagn.: C. V.? Hypertonia.

Nr. 31: D. G. B. 1569/8760.

Diagn.: Gastro-enterit. Degenerat. cor.

Nr. 32: D. G. B. 982/25281.

Diagn.: Anæmia pernic.

Laa paa B. B. H. 1931 og har siden faaet Ventriculin
3 Gange dgl. Er nu velkompenseret).

Index color.: 0,76—0,83.

Døde lige inden dette Arbejdes Afslutning.

Sektionsdiagn.: En appelsinstor, ulcereret Cancer midt paa
Curvatura major.

Nr. 33: R. H. Afd. P. 135/35.

Diagn.: Anæmia achylica simplex Fabris.

Nr. 34: D. G. B. 1467/13997.

Diagn.: Hypertonia, Dyspepsia.

Et tidligere Ewald viste 0/27.

Nr. 35: D. G. B. 426/31040.

Sektionsdiagn.: C.colli sigmoid.

(Ventriklen fuldst. nat.).

Nr. 36: R. H. Afd. B. 885/35.

Diagn.: Anæmia achylica Fabris. Obstip. chr.

4 Maaltider viste 0/18, 0/12, 0/11 og 0/14.

Røntgen af Ventr. og bulbus duod.: nat.

Nr. 37. A. H. — P. R. f. 9/8—65.

Diagn.: Neoplasma ventric. Achyl. gastr.

Røntgen: ureglm. Fyldningsdefekt svar. til distale $\frac{2}{3}$ af
curv. min.

Et tidl. Maaltid viste 0/19.

Nr. 38: A. H. — A. A. f. 12/9—66.

Sektionsdiagn.: C. ventr.

(Sv. til pylorus findes en Barnehaandflade-stor, ulcereret, stenoserende Tumor).

Nr. 39: K. A. S. G. — Afd. A. 1151/36.

Diagn.: C. V.

(Senere gjordes en Ventrikelresektion, og der fandtes herved en C. omtrent paa Midten af Curvatura major af Storrelse som en 5 Lire).

Nr. 40: K. A. S. G. Afd. B. 1758/35.

Diagn.: Obs. C. intest. Anæmia. Ulc. crur. utr. Degen. Myocardii.

Diabetes mellitus.

Et Maaltid viste 0/16.

Røntgen af Ventr.: intet abn.

Nr. 41: R. H. Afd. A. 112/2—35.

Diagn.: Anæmia pernic. Myelophathia.

Index color. fra 1,18 til 1,09.

Et tidl. Maaltid viste 0/4.

Nr. 42: R. H. Afd. A. 742/10—34.

Diagn.: Anæmia pernic.

Index color. fra 1,28 til 1,02.

Et tidl. Maaltid viste 0/5.

Litteraturfortegnelse.

- (1) ANDERSEN, B.: Med. Carlsb. **Bd. 19**, Nr. 19, 1933.
- (2) — : N. M. T. **Bd. 7**, 1934.
- (3) — : Disp. Kbhvn., 1936.
- (4) — T.: Bibliotek f. L. 447—478, Okt. 1934.
- (5) BECKER, K. PH.: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 669—678, 1934.
- (6) CHANG, H. C. & CHANG, H. L.: J. Phys. **VI**, 4, 1932
- (7) CHRISTIANSEN, J.: Disp. Kbhvn., 1912.
- (8) — : Biochem. Z. **46**, 1912.
- (9) — T.: Disp. Kbhvn., 1933.
- (10) CLEMENTI, A.: (Cit. efter Jahresbericht **36**, 883).
- (11) DAHL-IVERSEN, E.: Disp. Kbhvn., 1925.
- (12) EGE, RICH.: U. f. L. **38**, 1922.
- (13) — : U. f. L. **185**, 1923.
- (14) — : Hospitalst. **5**, 94—99 og **6**, 102—109, 1922.
- (15) — : Z. phys. Chem. **143**, 159, 1925.
- (16) — og E. LUNDSTEEN: Biochem. Z. **268**, 1—3, 1934.
- (17) — og J. OBEL: Hospitalst. **10**, 273—279, 1935.
- (18) — og P. MENCK-THYGESEN: Biochem. Z. **264**, 1—3, 1933.
- (19) EWALD, C. A.: Klin. Verdauungskrankh. **II**, 1888.
- (20) FABER, K.: Lærebog i int. Med. 3die Udg. Kbh. 1927.
- (21) — , HOLST og NORGAARD: U. f. L. **16**, 1926.
- (22) GILMANN, A. & G. R. COWGILL: Am. Journ. Phys. **97**, 124.
- (23) GLAESSNER, K.: Hofm. Beitr. **1**, 1, 1901.
- (24) GOTSchLICH, E.: (Cit. efter Jahresbericht **46**, 413).
- (25) GOTTLIEB, E.: Skand. Arch. Phys. **46**, 1.
- (26) HALLIBURTON, W. D. & D. H. DE SOUYA: Quart. Jl. Phys. **14**, 1924.
- (27) HANSEN, OLAV: Int. Med. 3die Udg. III. Del, Kbh. 1930.
- (28) HELMER, O. M., FOUTZ, P. J. & ZERFAS, L. G.: Arch. int. Med. **53**,
675—679, 1934.
- (29) HOLTER, H.: Biochem. Z. **255**, 160, 1932.
- (30) — & ANDERSEN, B.: Ibid. **269**, 285, 1934.
- (31) — — : Med. Carlsb. Lab. **20**, Nr. 8, 1934.
- (32) KJER, K.: Act. med. Scand. **62**, 131—141, 1925.

- (33) KUSSMAUL, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **6**, 1869.
- (34) LANGLEY og EDKINS: Journ. Phys. **7**.
- (35) LINDERSTRØM-LANG, K.: Z. phys. Chem. **173**, 32, 1928.
- (36) — , HOLTER, H. & SØEBORG OHLSEN, A.: Med. Carlsb. Lab **20**, Nr. 11, 1934.
- (37) LIU, A. C., YUAN, I. C. & LIM, R. K. S.: Chin. J. Phys. **8**, 1—35, 1934.
- (38) LUNDGAARD, E.: Lærebog i Fysiol., Kbh. 1930.
- (39) LUNDSTEEN, E.: Biochem. Z. **271**, 4—6, 1934.
- (40) — : Disputats. Kbhvn., 1936.
- (41) MATSUO, I.: Biologische Untersuchungen über Farbstoffe, Kyoto 1934.
- (42) MENCK-THYGESEN, P.: N. M. T. **6**, 1933.
- (43) — : Ibid. **7**, 1934.
- (44) — : Hospitalst. **10**, 253—263, 1935.
- (45) MICHAELIS, L.: Dtsch. med. Wochenschr. **25**, 685, 1918.
- (46) — & ROTHSTEIN: Biochem. Z. **105**, 60, 1920.
- (47) NORGAAARD, A.: Biochem. Z. **107**, 1—3, 1920.
- (48) — : U. f. L. 818—820, 1919.
- (49) — : Compt. rend. des seanc. d. l. Soc. de Biol., **83**, 1920.
- (50) NORTHROP, J. H.: Jl. gen. phys. **II**, 1920.
- (51) OPPENHEIMER, C.: Die Fermente und ihre Wirk., Leipzig 1909.
- (52) — : Ibid., 1926—27.
- (53) OSTERBERG, A. C., FRANCES, R., VANZANT & ALVAREY, W. C.: J. Biol. Chem. **743**, 128.
- (54) RASMUSSEN, H. K.: U. f. L., **3**, 1924.
- (55) ROHOLM, K.: Ibid. **51**, 1932.
- (56) SAHLI, H.: Lehrbuch klin. Untersuchungsmeth., 1920.
- (57) SMITH, E. R. B. & COWGILL, G. R.: Am. Jl. Phys. **105**, Nr. 3, 1933.
- (58) SØRENSEN, S. P. L.: Med. Carlsb. Lab. Hefte I, 1909.
- (59) VANZANT, R. F., OSTERBERG, A. E., ALVAREZ, W. C. & RIVERS A. R.: J. clin. invest. **12**, 1933.



KRONNS BOKTRYCKERI
HOLMSTEN GÅRDEN